

Aus der Klinik für Tiergeburtshilfe und Klauentierkrankheiten
der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. H. J. H e i d r i c h
und der Außenstelle Lübeck des Institutes für Tiergesundheit Kiel
Leiter: Dr. H. G r a m a t z k i

Versuche zur Behandlung chronischer Mastitiden
mit intramuskulären Antibiotikagaben

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Heinz A d a m
Tierarzt aus Oderberg/Mark

Berlin 1965
Journal-Nr. 516



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550805_0044

Aus der Klinik für Tiergeburtshilfe und Klautierkrankheiten
der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. H. J. H e i d r i c h
und der Außenstelle Lübeck des Institutes für Tiergesundheit Kiel
Leiter: Dr. H. G r a m a t z k i

Versuche zur Behandlung chronischer Mastitiden
mit intramuskulären Antibiotikagaben

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Heinz A d a m
Tierarzt aus Oderberg/Mark

Berlin 1965
Journal-Nr. 516

Gedruckt mit Genehmigung der Veterinärmedizinischen
Fakultät der Freien Universität Berlin



Dekan: Prof. Dr. J. Boch
Referent: Prof. Dr. H. J. Heidrich
Korreferent: Prof. Dr. H.-J. Sinell

Tag der Promotion: 23.7.1965

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Einleitung	1
B. Literaturübersicht	4
C. Eigene Untersuchungen	14
I. Material und Methodik	14
1. Material	14
2. Methodik der Behandlung	15
3. Probenentnahme	18
4. Methode des Hemmstoffnachweises	19
II. Untersuchungsergebnisse	21
D. Diskussion	55
E. Zusammenfassung	75
F. Literaturverzeichnis	77

A. EINLEITUNG

Nachdem im Jahre 1944 durch KAKAVAS das Penicillin mit ausgezeichneten Erfolgen in die Therapie der chronisch-latenten Streptokokken- und Staphylokokkenmastitis des Rindes eingeführt worden war, glaubte man, das Mastitisproblem des Rindes - zumindest, soweit es die durch Streptokokken und Staphylokokkenmastitis hervorgerufenen Entzündungen betraf - gelöst zu haben. Wie die Erfahrungen der vergangenen 20 Jahre gezeigt haben, hat sich dies jedoch nicht bestätigt. Wohl hat sich die Zahl der wegen unrettbar zerstörter Galteuter auszumerzender Kühe weitgehendst vermindert, ein sicherlich sehr wesentlicher wirtschaftlicher Fortschritt. Geblieben ist aber ein außerordentlich hoher Prozentsatz von Kühen, die chronisch mit diesen Keimen infiziert sind, diese, ohne daß makroskopisch an der Milch etwas zu erkennen ist, zusammen mit Entzündungsprodukten ausscheiden und schließlich auch eine in der chemischen Zusammensetzung veränderte Milch liefern. Diese Situation hat schließlich in den meisten Bundesländern zur Einrichtung der "Eutergesundheitsdienste" geführt, die teilweise bereits auf Herdenbasis unter regelmäßiger Kontrolle der Euter beziehungsweise der Milch und einer intrazisternalen Antibiotikabehandlung aller, als erkrankt befundenen Tiere eine Eliminierung der Euterinfektionen anstreben. Die bisherigen Erfahrungen haben aber gezeigt, daß bei einem Teil der Tiere - selbst ohne klinisch wahrnehmbare Veränderungen des Euters - die Infektion überhaupt nicht, bei einem anderen Teil nur vorübergehend zu beseitigen ist. Im letzteren

Fälle sind natürlich Neuinfektionen möglich, aus der längeren Kontrolle der Tiere kann aber geschlossen werden, daß es sich in erheblichem Maße um Rezidive handeln muß. Diese offensichtlichen therapeutischen Mißerfolge mit Stoffen, gegen die sich die Keime auf der Testplatte durchaus empfindlich zeigen, sind fast ausschließlich auf die, durch die Keime hervorgerufenen pathologischen Vorgänge und pathologisch-anatomischen Veränderungen im Euter mit Verschwellungen, Verklebungen, bindegewebigen Verengungen oder Eiterverstopfungen der Milchgänge zurückzuführen. Hinzu kommt noch die Eigenart mancher Keimarten, aus dem Hohlraumssystem des Euters in das umliegende Bindegewebe einzudringen. Diese Faktoren hindern in vielen Fällen den intrazisternal applizierten Stoff daran, alle Keime zu erreichen. Rezidive sind so jederzeit möglich. Es ist deshalb schon häufiger versucht worden, durch das Heranbringen des therapeutisch wirksamen Stoffes an die Keime über die Blutbahn zu einer Erhöhung der Heilungserfolge zu kommen. Ein derartiges therapeutisches Vorgehen wäre schließlich auch praxistechnisch interessant, da dann die Behandlung nicht mehr an die Melkzeiten gebunden wäre. Außerdem würde dann die in der Regel unsachgemäße Anwendung von salbenförmigen Antibiotikazubereitungen in Tuben durch Laien aufhören und die Mastitisbehandlung käme wieder allein in die Hand des Tierarztes. Voraussetzung für den Erfolg und damit für die Empfehlung einer parenteralen Mastitistherapie ist allerdings, daß die verwendeten Arzneimittel die Blut-Eutergewebsschranke durchdringen können und in der Milch einen therapeutisch

wirksamen Spiegel erreichen.

Da die bisher mitgeteilten Ergebnisse nicht einheitlich sind, wurde mir von Herrn Prof. Dr. HEIDRICH die Aufgabe gestellt, an einer grösseren Zahl mit chronischen Streptokokken- und Staphylokokkenmastitiden behafteten Rindern die Heilungserfolge nach parenteraler Applikation verschiedener Penicillin-Streptomycin-Präparate in unterschiedlicher Dosierung zu überprüfen und gleichzeitig - als Indikator für den Übergang der Antibiotika in das Hohlraum-system des Euters - das Säuerungsverhalten der Milch zu untersuchen.

B. LITERATURÜBERSICHT

Vor dem Jahre 1960 waren gezielte Untersuchungen über die Ausscheidung von antibiotischen Stoffen mit der Milch nach subkutaner, intramuskulärer, intravenöser oder oraler Applikation außerordentlich spärlich. Erst danach, ausgelöst sicherlich durch die sich mehrenden Beobachtungen über teilweise schwere, sogar tödlich verlaufende Allergien bei Menschen nach dem Genuß penicillinhaltiger Milch, fand auch dieses Problem vermehrt Beachtung. Übersichtsreferate über die in der Literatur mitgeteilten Untersuchungsergebnisse erschienen 1959 von MARTH und ELLIKSON, 1960 von BROWN und 1961 (a) von ALBRIGHT und Mitarbeitern. Danach ist zunächst ganz allgemein festzustellen, daß die Blut-Eutergewebsschranke für Antibiotika durchgängig ist. Die Konzentration in der Milch und die Dauer der Ausscheidung hängt dabei ab vom Laktationsstadium und der physikalischen Beschaffenheit des Euters, der Form des Vehikels und schließlich der applizierten Dosis.

Im Zusammenhang mit dem Thema und der Zielsetzung der vorliegenden Arbeit interessieren nur die Ausscheidungsverhältnisse von Penicillin und Streptomycin.

Penicillin konnte bis zu 108 Stunden nach der intramuskulären Injektion in der Milch gefunden werden. Hierbei zeigte es sich, daß für die Konzentration und die Verweildauer in der Milch in erster Linie die Milchleistung des betreffenden Tieres und erst in zweiter Linie die applizierte

Menge ausschlaggebend ist. Je geringer die Milchleistung ist, umso länger und in umso höherer Konzentration erscheint das Penicillin im Euter. Bei einer Dosierungshöhe zwischen 3.000.000 IE und 10.000.000 IE betrug die ausgeschiedene Penicillinmenge in den ersten 24 bis 48 Stunden zwischen 1,0 und 0,01 IE /ml Milch. Auch die nach der intramuskulären Verabfolgung von Streptomycin in der Milch auftretenden Mengen waren abhängig von der Milchleistung der Tiere und der applizierten Dosis. Nach intramuskulärer Injektion von 1 bis 4 g/ 100 KG Körpergewicht (entspricht 1 bis 4.000.000 IE) waren nach 24 Stunden die höchsten Streptomycinmengen zwischen 0,05 und 0,16 Gamma /ml Milch feststellbar. Sie fielen danach rasch ab. Nach 48 Stunden war in jedem Fall die Milch wirkstofffrei. Gegenüber dem Penicillin erscheint das Streptomycin also in wesentlich geringerer Konzentration in der Milch und wird auch bedeutend schneller ausgeschieden.

Daß durch das Vorhandensein von Antibiotika in der Milch Störungen im Säuerungsverhalten durch eine Beeinflussung der Säuerungskeime auftreten, ist lange bekannt. Nach KÄSTLI (1963) führte das Penicillin in einer Konzentration von 0,01 bis 0,03 IE /ml Milch zu einer partiellen, in einer Konzentration von 0,04 IE / ml Milch zu einer totalen Hemmung, das Streptomycin bei einer Konzentration von 0,4 Gamma /ml Milch zu einer totalen Hemmung des *Sc. thermophilus*. Vergleicht man diese Werte mit den oben angeführten Ausscheidungsverhältnissen, dann wäre nach intramuskulären Streptomycingaben kaum oder gar nicht mit einer, den *Sc. thermophilus* beeinflussenden Streptomycinkonzentration in der Milch zu rechnen, bestimmt aber nach intra-

muskulären Penicillingaben. Aus diesen Überlegungen kann allerdings nicht gleichzeitig abgeleitet werden, daß intramuskulär appliziertes Streptomycin in keinem Fall eine Streptokokken- oder Staphylokokkeninfektion im Euter zu beeinflussen vermag, intramuskulär verabfolgtes Penicillin dagegen die im Euter vorhandenen Streptokokken oder Staphylokokken wie den *Sc. thermophilus* partiell oder total hemmen, beziehungsweise eliminieren muß. Hier ist noch eine Abhängigkeit von zwei wesentlichen Faktoren gegeben, die Empfindlichkeit der Erreger gegen den applizierten Stoff und vor allem die Beschaffenheit der Blut-Eutergewebsschranke.

Die Empfindlichkeit der Erreger bedarf im Rahmen dieser Arbeit keiner besonders eingehenden Betrachtung. Die Hauptzahl der Fälle betraf *Sc.-agalactiae*-, nur ein geringer Teil Staphylokokken-Mastitiden, therapeutisch angewendet wurden Penicillin-Streptomycinkombinationen. Der *Sc. agalactiae* ist gegen Penicillin hoch empfindlich, resistente Stämme sind bisher kaum bekannt geworden. Die Penicillinresistenz der Staphylokokken hat zwar in der Humanmedizin eine erhebliche Bedeutung, kaum dagegen bisher in der Veterinärmedizin, speziell bei den Mastitiden des Rindes. Außerdem sind Staphylokokken gegen Streptomycin nur wenig oder ausnahmsweise resistent (HEIDRICH H.J. und W. RENK, 1963). Daß diese Feststellungen weitgehend zutreffen, kann daraus abgeleitet werden, daß bisher mit der intrazisternalen Applikation von Penicillin-Streptomycin-Kombinationen noch immer Heilungen von Streptokokken- oder Staphylokokkenmastitiden zu erzielen sind, vorausgesetzt natürlich, daß nicht durch ein schon zu langes Bestehen gravierende pathologische Ver-

Änderungen, die zu Rezidiven führen müssen, im Euter vorliegen.

Dem zweiten, oben angeführten Faktor, der Blut-Eutergewebsschranke muß eine besondere Bedeutung bei den Versuchen, ein infektiöses Geschehen im Euter durch Zufuhr wirksamer Stoffe über den Blutweg zu beeinflussen, zukommen. Von der gesunden Blut-Eutergewebsschranke ist seit langem bekannt, daß sie eine ausgezeichnete Selektionsfähigkeit besitzt und dementsprechend einigen Stoffen den Durchtritt ungehindert gestattet, anderen dagegen entweder partiell oder total verwehrt. Dieses Verhalten ändert sich aber sofort, wenn die Schranke geschädigt wird. Die Durchlässigkeit gegenüber allen Stoffen steigt dann parallel mit dem Grad der Schädigung. Dementsprechend ist bei Mastitiden auch eine höhere Konzentration von über den Blutstrom herangeführtem Penicillin oder Streptomycin im Euter zu erwarten, als bei gesunden Eutern (HEIDRICH H.J. u. W. RENK, 1963).

Trotzdem sind die diesbezüglichen Angaben in der Literatur nicht einheitlich. Das gleiche gilt auch für die - ohne daß ein Wirkstoffnachweis erfolgte - mitgeteilten Therapieergebnisse.

Schon 1945 versuchten BARKER und Mitarbeiter, ein an Streptokokkenmastitis erkranktes Rind durch intramuskuläre Injektion von insgesamt 2.680.000 IE Penicillin (4 Tage lang in 8-stündigen Abständen je 225.000 IE) zu heilen. Der Therapieversuch mißlang, sie konnten in der Milch aber auch kein

Penicillin nachweisen.

Auch BRYAN und Mitarbeiter (1945) hatten bei einer an chronischer Streptokokkenmastitis leidenden Kuh mit intravenösen Gaben von 4 mal 50.000 IE, und später beim gleichen Tier mit 4 mal 100.000 IE, insgesamt also mit 200.000 beziehungsweise 400.000 IE Penicillin keinen therapeutischen Erfolg.

JONES (1947) dagegen berichtete von guten Erfolgen bei Streptokokkenmastitiden durch intravenöse Applikation von jeweils 300.000 IE Penicillin.

SLAWIN (1947) hatte zwar mit intramuskulären Penicillingaben therapeutische Erfolge, gab aber der intrazisternalen Applikation wegen des eindeutig höheren Penicillinspiegels im Euter den Vorzug.

Auch KIDSON (1949) hatte mit intravenösen oder intramuskulären Penicillininjektionen keine nennenswerten Erfolge.

MURPHY und STUART (1954,a) infizierten 4 Kühe künstlich mit dem *Streptococcus agalactiae* und behandelten sie danach auf unterschiedliche Weise:

1. Durch intramuskuläre Applikation von 3 Millionen IE kristallinem Penicillin-G-Natrium in Nußöl-Wachs-Zubereitung und gleichzeitige intravenöse Verabfolgung von 250 ml einer 12,5%igen Sulfamathazinlösung;
2. Durch intramuskuläre Applikation von insgesamt 24 Millionen IE kristallinem Penicillin-G-Kalium in wässriger Aufschwemmung bei einer Initialdosis von 8 Millionen IE, gefolgt von 4 mal 4 Millionen IE in 6-stündigen Abständen;

3. Durch intramuskuläre Verabfolgung von insgesamt 42 Millionen IE eines kristallinen Procain-Penicillin-G in wässriger Suspension, beginnend mit 6 Millionen IE, fortgesetzt 12 mal in 12-Stundenabständen mit jeweils 3 Millionen IE.

Mit der e r s t e n Behandlungsmethode konnten sie den Streptokokkengehalt von 20.000 oder mehr / ml Milch des erkrankten Euters herabdrücken, die Infektion aber nicht beseitigen. Mit der z w e i t e n Methode wurde die Infektion während der Behandlung beseitigt, sie rezidierte jedoch unmittelbar danach wieder. Mit der d r i t t e n Methode schließlich konnte die Streptokokkeninfektion für die Dauer eliminiert werden. Außerdem beobachteten MURPHY und STUART während dieser Versuche, daß Kühe nach parenteralen Penicillingaben gegen eine künstliche Infektion geschützt waren.

Auf Grund eines weiteren Versuches mit einer Anzahl natürlich an einer Streptokokkenmastitis leidenden Kühe stellen MURPHY und Mitarbeiter (1954,b) schließlich fest, daß durch eine intramuskuläre Penicillinzufuhr im Euter therapeutisch wirksame Spiegel in Höhe von 0,05 bis 0,2 IE Penicillin erzielt werden. Zum sicheren Behandlungserfolg waren jedoch eine Initialdosis von 6.000.000 IE Procain-Penicillin (wässrig) und 12 weitere Gaben von je 3.000.000 IE im 12-Stundenabstand, insgesamt also 42.000.000 IE Procain-Penicillin notwendig.

EDWARDS (1954) hatte mit intramuskulär verabfolgten Penicillin-Streptomycin-Gemischen bei 6 an chronischen Staphylokokkenmastitiden erkrankten Tieren keinen Erfolg.

NIELSEN (1954) erzielte bei chronischen Streptokokkenmastitiden mit einer einmaligen intramuskulären Injektion eines schwerlöslichen Penicillindoppelsalzes ("Tardocillin" = NN-Dibenzyläthylendiamin-Dibenzylpenicillin) 72% Heilungen.

Die Befunde von SADEK (1954) bestätigen noch einmal, daß Mastitiden die Blut-Eutergewebsschranke für Penicillin verstärkt durchgängig machen. Nach subkutaner Injektion von 5.000 IE Penicillin /kg Körpergewicht an eine eutergesunde Kuh und zwei an Pyogenesmastitis erkrankte Tiere konnte er das Penicillin bei der gesunden Kuh wesentlich später und in erheblich geringerer Konzentration im Eutersekret nachweisen als bei den erkrankten Tieren.

KLUSSENDORF (1955) hatte mit drei mal je 500.000 IE Penicillin in 24-Stundenabständen bei Streptokokkenmastitiden gute Erfolge.

DIERNHOFER (1956) konnte in seinen Versuchen zeigen, daß nach intramuskulärer Applikation großer Mengen Penicillin bei eutergesunden Tieren die Milch wirkstofffrei blieb, bei infizierten Vierteln die ausgeschiedene Penicillinmenge in direktem Verhältnis zum Grad der Entzündung stand. Dementsprechend sei bei chronischen, auf eine intrazisternale Therapie nicht ansprechenden Mastitiden die parenterale Therapie angezeigt.

DELLI QUADRI und Mitarbeiter (1959) konnten mit intramuskulären Injektionen von Benzathin-Penicillin von 27 streptokokkenkranken Mastitiskühen 12 (= 44%) heilen. Bei 9 Tieren wurden einmalig 6.000.000 IE (3 geheilt), bei 9 Tieren 3 mal je 3.000.000 IE, insgesamt 9.000.000 IE (5 geheilt) und bei 9 Tieren

eingangs 6.000.000 IE, gefolgt von 2 mal je 3.000.000 IE, insgesamt 12.000.000 IE (4 geheilt) verabfolgt. Der Wirkstoff war bis zu 89 Stunden nach der letzten Applikation in der Milch nachzuweisen.

HOLLISTER und Mitarbeiter (1959) untersuchten den Übergang von Penicillin in das Euter nach einmaliger und dreimaliger intramuskulärer Verabfolgung von 3.000.000 IE Benzathin-Penicillin-V an eutergesunden, trockenstehenden und gradmäßig unterschiedlich an *Sc. agalactiae* und Mikrokokken erkrankten Tieren und kamen dabei zu folgenden Feststellungen: Auch bei deutlich fibrotischen Vierteln und in späten Laktationsstadien erscheint Penicillin in der Milch, wobei der Penicillinspiegel in der Milch fibrotischer Viertel gleich hoch oder höher ist wie bei nicht fibrotischen Vierteln. Bei trockenstehenden Tieren erscheint kein Penicillin im Euterssekret. Bei Mastitiden mit Absonderung von Entzündungsprodukten gibt es eine direkte Beziehung zwischen dem Grad der Entzündung und der Höhe des Penicillinspiegels. Je mehr Entzündungsprodukte die Milch enthält, umso geringer die Penicillinkonzentration und umgekehrt. Aus diesen Untersuchungen wird geschlossen, daß der Penicillingehalt in der Milch nach parenteraler Zufuhr durch die Sekretionsfähigkeit des Drüsenparenchyms bestimmt wird und nicht das Ergebnis einer reinen Filtration aus dem Blut ist.

Auch ALBRIGHT und Mitarbeiter (1961) prüften noch einmal die Ausscheidungsverhältnisse nach intramuskulären Gaben von je 6.000.000 IE Procain-Penicillin-G in öliger Suspension bei 8 Kühen

(6 eutergesund, 2 mastitiskrank) nach. Sie konnten mit der von der amerikanischen Food and Drug Administration zugelassenen Nachweismethode (Plattenmethode mit *Bac. subtilis*) - die Untersuchungen wurden bis zu 98 Stunden nach der Behandlung durchgeführt - kein Penicillin in der Milch nachweisen. Den gleichen Tieren wurden nach 14 Tagen noch einmal je 5.000 IE /lb Körpergewicht der gleichen Penicillinzubereitung intramuskulär verabfolgt. Die Milch blieb wieder penicillinfrei.

BRURY und SAN CLEMENTE (1962) infizierten eine Kuh künstlich mit dem *Staphylococcus aureus*, Phagentyp 80/81. Die Behandlung mit 4.000.000 IE Procain-Penicillin-G schlug fehl. Auch eine zweite, nach einiger Zeit durchgeführte Therapie mit 5 g Dihydrostreptomycin hatte keinen Erfolg.

Aus dieser Literaturübersicht geht hervor, daß hinsichtlich der Milchausscheidung von Penicillin beziehungsweise Streptomycin nach parenteraler Verabfolgung bei eutergesunden und euterkranken Kühen unterschiedliche Befunde erhoben wurden. Ob und inwieweit dies auf sehr variierendes Tiermaterial oder möglicherweise auch auf unterschiedliche Untersuchungsmethodiken zurückzuführen ist, oder auf noch andere Faktoren, ist nicht zu entscheiden.

Für die extrem unterschiedlichen therapeutischen Erfahrungen mit der parenteralen Therapie bei Streptokokken- und Staphylokokken-Mastitiden dürfte wohl vorwiegend die Zeitdauer des Bestehens der Euterinfektion verantwortlich sein. Angaben darüber, wie

lange die behandelten Tiere bereits infiziert, beziehungsweise erkrankt oder wie häufig sie bereits vorher behandelt worden waren, fehlen. Daneben könnte natürlich eine gewisse Beziehung zwischen applizierter Dosis und Therapieerfolg bestehen.

C. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

I. Material und Methodik.

1. Material.

Aus der Mastitiskartei des Rindergesundheitsdienstes Lübeck wurden im Rahmen eines Sommersanierungsprogrammes Rinderbestände ausgewählt, deren Befallsgrad mit chronisch-latenten Mastitiden über 3,5% lag. In diesen Herden wurden von allen Tieren 4/4 Sammelgemelke entnommen und bakteriologisch untersucht. 92 als positiv ermittelte Tiere wurden in den Versuch genommen, der Befund dieser Untersuchung als bakteriologischer Leerwert vor der Behandlung registriert.

Von den 92 Tieren waren 80 mit dem *Streptococcus agalactiae*, 12 mit haemolysierenden Staphylokokken infiziert.

Bereits früher waren erkrankt und behandelt worden:

Zahl der Tiere	Frühere Erkrankungen und Behandlungen
27	noch nicht
23	1 mal
15	2 mal
14	3 mal
1	4 mal
5	5 mal
1	7 mal
2	8 mal
2	9 mal
1	11 mal
1	21 mal

Die Tiere befanden sich in unterschiedlichen Laktationsstadien, die Milchleistungen betrugen zwischen 5 und 30 Litern je Tag. Sie standen alle in Melkmaschinenbetrieben.

2. Methodik der Behandlung.

Die für die Therapie ausgewählten Präparate wurden tief intramuskulär an den Hinterextremitäten (Mm. semitendinei et semimembranacei) der rechten und/oder der linken Seite appliziert.

Folgende Präparate wurden verwendet:

a. Penicillin-Streptomycin-GRÜENTHAL (Sonderanfertigung)

16 ml - Zylinderampulle enthaltend
1.600.000 IE Procain-Penicillin und
1.600.000 IE Dihydrostreptomycinsulfat,
in wässriger Suspension, insgesamt
3.200.000 IE Wirkstoff

b. Megacillin-GRÜENTHAL

50 ml wässrige Suspension enthaltend
1.500.000 IE Penicillin-G-Natrium und
6.000.000 IE Antihistamin-Penicillin
insgesamt
7.500.000 IE Wirkstoff

c. Supracillin-S-GRÜENTHAL

50 ml ölige Suspension enthaltend
750.000 IE Penicillin-G-Natrium und
3.000.000 IE Antihistamin-Penicillin G und
3.750.000 IE Dihydrostreptomycin (20% als
Pantothenat, 80% als Sulfat)
insgesamt
7.500.000 IE Wirkstoff

d. Tardomyocel comp. III-BAYER

20 ml wässrige Suspension enthaltend
2.000.000 IE N-N-Dibenzylaethylendiamin-di-
Penicillin-G und
500.000 IE Procain-Penicillin und
2.500.000 IE Dihydrostreptomycinsulfat
insgesamt
5.000.000 IE Wirkstoff

e. Streptocombin aquos.-AULENDORF

50 ml wässrige Suspension enthaltend
12.500.000 IE Procain-Penicillin-G und
12.500.000 IE Dihydrostreptomycinsulfat
insgesamt
25.000.000 IE Wirkstoff

Folgende Versuchsgruppen wurden gebildet:

Versuchsgruppe 1

20 Tiere Penicillin-Streptomycin-GRÜNENTHAL
je Tier:
3.200.000 IE Procain-Penicillin und
3.200.000 IE Dihydrostreptomycinsulfat
insgesamt
6.400.000 IE Wirkstoff

Versuchsgruppe 2

6 Tiere Megacillin-GRÜNENTHAL
je Tier:
1.500.000 IE Penicillin-G-Natrium und
6.000.000 IE Antihistamin-Penicillin G
insgesamt
7.500.000 IE Wirkstoff

Versuchsgruppe 3

5 Tiere Supracillin S-GRÜNENTHAL

je Tier:

750.000 IE Penicillin-G-Natrium und

3.000.000 IE Antihistamin-Penicillin G und

3.750.000 IE Dihydrostreptomycinsulfat (20% als
Pantothenat, 80% als Sulfat)

insgesamt

7.500.000 IE Wirkstoff

Versuchsgruppe 4

9 Tiere Penicillin-Streptomycin-GRÜNENTHAL

je Tier:

4.800.000 IE Procain-Penicillin und

4.800.000 IE Dihydrostreptomycinsulfat

insgesamt

9.600.000 IE Wirkstoff

Versuchsgruppe 5

10 Tiere Tardomyocel comp. III-BAYER

je Tier:

4.000.000 IE N-N-Dibenzylaethylendiamin-di-
Penicillin-G und

1.000.000 IE Procain-Penicillin-G und

5.000.000 IE Dihydrostreptomycinsulfat

insgesamt

10.000.000 IE Wirkstoff

Versuchsgruppe 6

22 Tiere Penicillin-Streptomycin-GRÜNENTHAL

je Tier:

6.400.000 IE Procain-Penicillin und

6.400.000 IE Dihydrostreptomycinsulfat

insgesamt

12.800.000 IE Wirkstoff

Versuchsgruppe 7

6 Tiere Streptocombin aquos.-AULENDORF

je Tier:

10.000.000 IE Procain-Penicillin und

10.000.000 IE Dihydrostreptomycinsulfat

insgesamt

20.000.000 IE Wirkstoff

Versuchsgruppe 8

14 Tiere Streptocombin aquos.-AULENDORF

je Tier:

12.500.000 IE Procain-Penicillin und

12.500.000 IE Dihydrostreptomycinsulfat

insgesamt

25.000.000 IE Wirkstoff

3. Probenentnahme.

Drei Tage lang nach der Behandlung wurden die Tiere nur mit der Hand gemolken. Aus dem Sammelgemelk aller vier Viertel der jeweiligen Morgen- und Abendmelkzeit wurden Milchproben entnommen. Sie dienten vorwiegend dem Hemmstoffnachweis, der dementsprechend 12, 24, 36, 48, 60 und 72 Stunden nach der Behandlung durchgeführt wurde. Alle Proben wurden in den gleichen Zeitabständen auch noch bakteriologisch im Institut für Tiergesundheit Kiel untersucht. 14 Tage nach der Behandlung wurde wiederum eine Probe des durch Handmelken gewonnen Sammelgemelks aller vier Viertel entnommen und bakteriologisch parallel im Institut für Tiergesundheit Kiel und im Laboratorium des Rindergesundheitsdienstes Lübeck untersucht, um Erfolg oder Misserfolg der Therapie festzustellen.

4. Methodik des Hemmstoffnachweises.

Von jeder Milchprobe wurden nach NEAL und CALBERT (1956) 10 ml in ein steriles Reagenzglas pipettiert. Nach dem Verschliessen des Reagenzglases wurde die Probe 5 Minuten bei 80° C im Wasserbad erhitzt und dann auf 37° C abgekühlt. Anschliessend erfolgte die Beimpfung mit einer etwa 12 - 24 Stunden alten Joghurtkultur (*Sc. thermophilus* u. *Lb. bulgaricus* aa.), die täglich frisch aus dem Milchlabor der Hansa-Meierei Lübeck bezogen wurde. Als Verdünner wurde Sprühmagermilchpulver aus einer Charge genommen, welche vorher auf Hemmstofffreiheit getestet worden war. Es wurde 1 Teil Sprühmagermilchpulver in 9 Teilen aqua dest. aufgelöst und bei 100° C im strömenden Wasserdampf 20 Min. erhitzt. Die Testkultur wurde vor Gebrauch mit der sterilen Magermilch 1:1 verdünnt. Von dieser Verdünnung wurde jeder Probe ml zugeführt, die Röhrchen mit entkeimten Gummistopfen verschlossen, 2 - 3 mal gekippt und dann 2 Stunden in einem auf 37° C temperierten Wasserbad bebrütet. Nach Ablauf der 2 Stunden wurde der Probe 0,3 ml einer 4%igen TTC-Lösung (2,3,5-Triphenyltetrazoliumchlorid) hinzupipettiert. Die Reagenzgläser wurden erneut verschlossen, gut durchgemischt und weitere 30 Minuten im Wasserbad bei 37° C gehalten. Nach Ablauf dieser Zeit erfolgte die Beurteilung der Proben durch Vergleich mit der jeweils angesetzten, sicher hemmstofffreien, Kontrollprobe. Zeigte die Probe Rosa- bis Rotfärbung, so wurde sie hemmstoffnegativ beurteilt, trat eine leichte Rosafärbung ein, so war sie schwach positiv bis fraglich, blieb die Probe weiss, so wurde sie als Hemmstoffpositiv beurteilt.

Vor der Durchführung der Versuche wurde in einem Vorversuch im Labor der Tierklinik für Geburtshilfe und Klauentierkrankheiten der Freien Universität Berlin die Empfindlichkeit der Hemmstoffnachweismethode überprüft. Hierzu wurden, um zu einwandfrei genauen Werten zu kommen, in steriler Vollmilch je 3 Verdünnungsreihen von 10^{-1} bis 10^{-10} von kristallinem Penicillin-G (HOECHST, 1 ml = 50.000 IE) und von 10^{-1} bis 10^{-10} von Dihydrostreptomycinsulfat (BAYER, 1 ml = 50 mg Base) nach der oben aufgeführten Methode untersucht. Es ergab sich eine Empfindlichkeit bei Penicillin-G bis zu einer Verdünnung von 10^{-7} (0,005 IE/ml Milch) und bei Dihydrostreptomycinsulfat bis zu einer Verdünnung von 10^{-3} (0,5 mg/ml Milch = 0,5 IE). Als Kontrollprobe dienten 10 ml der als Verdünner benutzten Vollmilch.

Verdünnungsreihen mit Penicillin G-HOECHST (1 ml = 50.000 IE)

	5000	500	50	5	0,5	0,05	0,005	0,0005	0,00005	0,000005	Kontr.
I	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
II	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
III	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
	1:10	1:100	10^{-3}	10^{-4}	10^{-5}	10^{-6}	10^{-7}	10^{-8}	10^{-9}	10^{-10}	

Die untere Reihe gibt die jeweilige Verdünnung an.

Verdünnungsreihen mit Dihydrostreptomycinsulfat (1 ml = 50 mg Base)

	50	5	0,5	0,05	0,005	0,0005	0,00005	0,000005	0,0000005	0,00000005	K.
I	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
II	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
III	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}	10^{-4}	10^{-5}	10^{-6}	10^{-7}	10^{-8}	10^{-9}	10^{-10}	

Die untere Reihe gibt die jeweilige Verdünnung an.

Zeichenerklärung:

+ = hemmstoffpositiv; ± = hemmstofffraglich; - = hemmstoffnegativ.

II. Untersuchungsergebnisse.

1. Versuchsgruppe 1

In der Versuchsgruppe 1 waren 20 Tiere zusammengefasst. Hiervon waren 15 Tiere mit einer Streptococcus-agalactiae-Mastitis und 5 mit einer Staphylokokkenmastitis behaftet. Von den Galt-Tieren waren früher

nicht erkrankt	5 Tiere
1 mal erkrankt	3 Tiere
2 mal erkrankt	5 Tiere
3 mal erkrankt	2 Tiere

Von den Staphylokokken-Tieren waren früher

nicht erkrankt	2 Tiere
1 mal erkrankt	1 Tier
2 mal erkrankt	1 Tier
3 mal erkrankt	1 Tier

Alle Tiere wurden mit einer einmaligen intramuskulären Injektion von insgesamt 6.400.000 IE Penicillin-Streptomycin-GRÜNENTHAL (Sonderanfertigung; je 3.200.00 IE Procain-Penicillin und Dihydrostreptomycinsulfat) behandelt.

Die Ergebnisse des Hemmstoffnachweises und der bakteriologischen Untersuchung sind in der Tabelle I. verzeichnet.

Der H e m m s t o f f n a c h w e i s in der Milch war nur bei 3 von den 20 Tieren möglich und zwar bei einem Tier bis zu 36 Stunden, bei zwei Tieren nur in der Probe 12 Stunden nach der Behandlung.

Der b a k t e r i o l o g i s c h e B e f u n d der 6 innerhalb von 72 Stunden und der nach 14 Tagen entnommenen Proben zeigte folgendes Ergebnis:

Streptokokken-Mastitis:

72-Stundenproben:

Von den 15 an Galt erkrankten Tieren waren 7 Tiere in allen Proben bakteriologisch negativ. 6 weitere Tiere blieben nach unterschiedlichen Befunden in der 72-Stundenprobe negativ, 2 Tiere positiv. Von den 15 Galt-Tieren waren demnach 13 (86,6%) 72 Stunden oder schon früher nach der Behandlung negativ geworden.

Ein Hemmstoffnachweis in der Milch war nur bei 3 von den 15 Tieren möglich. Alle 3 waren in allen 72-Stundenproben negativ. Das gleiche trifft aber auch für 4 Tiere mit negativem Hemmstoffnachweis zu. Eine Beziehung zwischen nachweisbarem Hemmstoffgehalt in der Milch und therapeutischem Effekt ist deshalb nicht vorhanden.

Bei der Aufschlüsselung der 13 innerhalb von 72 Stunden nach der Behandlung in der Milch bakteriologisch negativ gewordenen Tiere entsprechend der Zahl der früher schon einmal festgestellten Erkrankungen beziehungsweise durchgeführten Behandlungen ergibt sich folgende Verteilung:

Zahl der Tiere	früher erkrankt	bakt. Bef. / 72 Std.	
		positiv	negativ
5	-	-	5
3	1 mal	1	2
5	2 mal	-	5
2	3 mal	1	1

Eine Beziehung zwischen der Zahl der früher schon vorhanden gewesenen Erkrankungen und dem therapeutischen Effekt wird nicht deutlich.

14-Tage-Proben:

Die bakteriologischen Befunde in den Probemilchen nach weiteren 14 Tagen zeigten wieder ein wesentlich ungünstigeres Bild. Von den 15 Tieren blieben nur 5 (33,3%) negativ, während 10 (66,7%) wieder mit einer Streptokokkenmastitis behaftet waren.

Von den insgesamt 3 Tieren, bei denen in der 72-Stundenprobe Hemmstoff nachgewiesen werden konnte, waren jetzt 2 bakteriologisch wieder positiv, nur 1 Tier blieb weiterhin negativ.

Bei der Aufschlüsselung der 15 nach 14 Tagen als gesund oder wieder erkrankt befundenen Tiere entsprechend den früher schon festgestellten Infektionen beziehungsweise Behandlungen ist folgende Verteilung festzustellen:

Zahl der Tiere	früher erkrankt	bakt. Bef. / 14 Tage	
		positiv	negativ
5	-	4	1
3	1 mal	2	1
5	2 mal	4	1
2	3 mal	1	1

Auch hier wird eine Beziehung zwischen der Zahl der früher bereits vorhanden gewesenen Erkrankungen und dem therapeutischen Ergebnis nicht deutlich.

Staphylokokken-Mastitis:

72-Stundenproben:

Von den 5 an einer Staphylokokkenmastitis erkrankten Tieren waren alle 5 (100%) in allen sechs bis zu 72 Stunden durchgeführten bakteriologischen Untersuchungen negativ.

Ein Hemmstoffnachweis in der Milch gelang bei keinem der Tiere.

Die Aufschlüsselung nach der Zahl der früher durchgemachten Erkrankungen und Behandlungen und den bakteriologischen Ergebnissen ergab:

Zahl der Tiere	früher erkrankt	bakt. Bef. / 72 Std.	
		positiv	negativ
2	-	-	+
1	1 mal	-	+
1	2 mal	-	+
1	3 mal	-	+

Eine Beziehung zwischen therapeutischem Effekt und Zahl früher schon durchgemachter Erkrankungen besteht nicht.

14-Tage-Proben:

14 Tage nach der Behandlung waren von den 5 Tieren wieder 3 (60%) infiziert, davon 1 Tier nun mit *Streptococcus agalactiae*, 1 Tier mit einer Streptokokken-Staphylokokken-Mischinfektion und 1 Tier wieder mit Staphylokokken.

Ein Hemmstoffnachweis war 72 Stunden nach der Therapie bei keinem Tier gelungen.

Aufgeschlüsselt nach der Zahl der früher durchgemachten Erkrankungen beziehungsweise Behandlungen und den bakteriologischen Ergebnissen ergibt sich folgendes:

Zahl der Tiere	früher erkrankt	bakt. Bef. / 14 Tage	
		positiv	negativ
2	-	1	1
1	1 mal	-	1
1	2 mal	1	-
1	3 mal	1	-

Eine Beziehung zwischen der Zahl der früher durchgemachten Erkrankungen und therapeutischem Effekt besteht nicht.

Table I.

Versuchs-Typus 1.

3.200.000 IE Streptococcus +
3.200.000 IE Diphtherieantigen
zusammen
6.400.000 IE Giftstoff
(Sonneninfektion ORUNEMAL)

Zeichen:
G = Gift
G^S = Gift-Sekret
G^E = Gift + Stuhl-Sekret
G^E oder H^{Stuhl} = Gift oder Staphylokokken + 12 Filter / 1000 ml Milch
H = Hämolyse, Staph. kokken
S = Häm. Staph.-Sekret
H^{Staph.} = Häm. Staph. + ohne Filter

Kuh Nr.	Milch kg/Tag	Fütterung	Exakt. Bestand	Hemmstoffnachweis							Bakteriologischer Bestand							Therapie- erfolg		Bakte. Bestand r. ergolc.	Therapie- erfolg
				Leers-	12 Std.	24 Std.	36 Std.	48 Std.	60 Std.	72 Std.	12 Std.	24 Std.	36 Std.	48 Std.	60 Std.	72 Std.	nach 72 Std.	14 Tagen	14 Tagen		
1	14	-	G ³	-	-	-	-	-	-	-	OB	OB	G ^E	H	OB	OB	+	G ^E	-	-	-
2	15	-	G ⁰⁵	-	-	-	-	-	-	-	OB	OB	OB	G ^E	OB	OB	+	OB	+	-	-
3	12	-	G ⁰⁵	-	+	+	-	-	-	-	OB	OB	OB	OB	OB	OB	+	G ^E	-	-	-
4	20	-	G ⁰⁵	-	+	-	-	-	-	-	OB	OB	OB	OB	OB	OB	+	G ^E	-	-	-
5	20	-	G ⁰⁵	-	-	-	-	-	-	-	OB	OB	OB	OB	OB	OB	+	G ³	-	-	-
6	10	1	G ¹	-	-	-	-	-	-	-	OB	G ^E	OB	OB	OB	G ^E	-	G ³	-	-	-
7	15	1	G ⁰⁵	-	-	-	-	-	-	-	OB	OB	G ^E	OB	OB	OB	+	G ³	-	-	-
8	9	1	G ³	-	-	-	-	-	-	-	OB	OB	OB	OB	OB	OB	+	G ³	-	-	-
9	10	2	G ³	-	-	-	-	-	-	-	G ³	G ^E	G ^E	OB	OB	OB	+	G ³	-	-	-
10	12	2	G ³	-	-	-	-	-	-	-	OB	OB	OB	OB	OB	OB	+	G ³	-	-	-
11	11	2	G ¹	-	+	-	-	-	-	-	OB	OB	OB	OB	OB	OB	+	OB	+	-	-
12	10	2	G ⁰⁵	-	-	-	-	-	-	-	OB	OB	OB	OB	OB	OB	+	OB	+	-	-
13	13	2	G ⁰⁵	-	-	-	-	-	-	-	OB	OB	G ^E	G ^E	OB	OB	+	OB	+	-	-
14	15	3	G ⁰⁵	-	-	-	-	-	-	-	G ^E	G ^E	G ^E	G ^E	G ^E	G ^E	-	OB	+	-	-
15	9	3	G ⁰⁵	-	-	-	-	-	-	-	G ^E	OB	G ^E	OB	OB	OB	+	G ^E	-	-	-
16	12	-	H ¹	-	-	-	-	-	-	-	OB	OB	OB	OB	OB	OB	+	G ^E	-	-	-
17	22	-	H ²	-	-	-	-	-	-	-	OB	OB	OB	OB	OB	OB	+	OB	+	-	-
18	11	1	H ³	-	-	-	-	-	-	-	OB	OB	OB	OB	OB	OB	+	OB	+	-	-
19	15	2	H ³	-	-	-	-	-	-	-	OB	OB	OB	OB	OB	OB	+	H ³	+	-	-
20	25	3	H ³	-	-	-	-	-	-	-	OB	OB	OB	OB	OB	OB	+	H ³	+	-	-

2. Versuchsgruppe 2

In der Versuchsgruppe 2 waren 6 mit einer Streptococcus-agalactiae-Mastitis behaftete Tiere zusammengefasst. Hiervon waren früher

nicht erkrankt 4 Tiere

1 mal erkrankt 2 Tiere

Allen Tieren wurde eine einmalige Dosis von 7.500.000 IE Megacillin-GRÜNENTHAL (1.500.000 IE Penicillin-G-Natrium und 6.000.000 IE Antihistamin-Penicillin G) intramuskulär verabfolgt.

Die Ergebnisse des Hemmstoffnachweises und der bakteriologischen Untersuchung sind in der Tabelle II verzeichnet.

Der H e m m s t o f f n a c h w e i s war bei 3 von den 6 Tieren möglich und zwar zweimal in der 12. Stunde und einmal bis zur 24. Stunde nach der Behandlung.

Der b a k t e r i o l o g i s c h e B e f u n d der 6 innerhalb von 72 Stunden und 14 Tage nach der Behandlung entnommenen Proben ergab folgendes:

72-Stundenproben:

Bei 2 Tieren waren die Proben immer negativ, bei 2 Tieren nur bei der 12-Stundenprobe positiv und danach immer negativ und bei 2 Tieren immer positiv. Demnach waren nach 72 Stunden von den 6 behandelten Tieren 4 (66,7%) bakteriologisch negativ geworden.

Der Hemmstofftest verlief bei einem der bakteriologisch negativen Tiere und bei zwei der in allen Proben positiv gebliebenen Tiere positiv. Eine Beziehung zwischen dem Ergebnis des Hemmstoffnachweises und dem therapeutischen Effekt besteht demnach nicht.

Von den bakteriologisch positiv gebliebenen und negativ gewordenen Tieren waren früher schon erkrankt und behandelt:

Zahl der Tiere	früher erkrankt	bakt. Bef. / 72 Std.	
		positiv	negativ
4	-	-	4
2	1 mal	2	-

Die Zahl der Fälle ist zu gering, um die Zahl der früheren Erkrankungen mit dem therapeutischen Effekt in Beziehung zu bringen.

14-Tage-Proben:

Nach weiteren 14 Tagen waren von den 6 Tieren 4 (66,6%) wieder infiziert und zwar die beiden innerhalb der ersten 72 Stunden nach der Behandlung bakteriologisch immer positiven und die beiden immer negativen Tiere.

Hemmstoff war nur bei dem einen bakteriologisch negativ gebliebenen Tier, dagegen bei 3 der wieder bakteriologisch positiv gewordenen Tiere nachgewiesen worden. Nicht nachgewiesen werden konnte er bei einem negativ gewordenen und einem positiv gebliebenen Tier. Eine Beziehung zwischen positivem Hemmstofftest und negativem therapeutischen Effekt und umgekehrt ist nicht feststellbar.

Von den bakteriologisch negativ gewordenen beziehungsweise positiv gebliebenen Tieren waren früher schon erkrankt und behandelt:

Zahl der Tiere	früher erkrankt	bakt. Bef. / 14 Tage	
		positiv	negativ
4	-	3	1
2	1 mal	1	1

Eine Abhängigkeit des therapeutischen Effektes von der Zahl der früher schon vorhanden gewesenen Erkrankungen besteht nicht.

Tabelle II

Versuchstypus 2.

1.500.000 IE Penicillin-G-Natrium +
6.000.000 IE Antihistamin-Penicillin G
zusammen
7.500.000 IE Wirkstoff
(Megacillin-GRÜNENTHAL)

Zeichen:

G = Galt
G^S = Galt-Sekret
G^H = Galt + Spur Eiter
G oder H^{Zahl} = Galt oder Staphylokokken + ml Eiter /1000 ml Milch

H = Hämol. Staphylokokken
H^S = Häm. Staph.-Sekret
H^H = Häm. Staph. + Spur Eiter

Nr.	Kuh	Milch	Früher	Bakt.	Leer-	Hemmstoffnachweis				Bakteriologischer Befund						Therapie-	bakt.	Therapie-
						12	24	36	48	60	72	Std.	Std.	Std.	Std.	Std.		
1	4	-	-	G ⁵⁰	-	+	+	-	-	-	-	G ⁵	G ⁵	G ⁵	G ⁵	-	G ^E	-
2	6	-	-	G ³⁰	-	+	-	-	-	-	-	G ⁵	G ⁵	G ⁵	G ⁵	-	G ^E	-
3	10	-	-	G ¹⁰	-	+	-	-	-	-	-	G ^E	OB	OB	OB	+	OB	+
4	7	-	-	G ¹	-	-	-	-	-	-	-	OB	OB	OB	OB	+	G ^E	-
5	17	1	1	G ¹⁵	-	-	-	-	-	-	-	G ^E	OB	OB	OB	+	OB	+
6	8	1	1	G ¹	-	-	-	-	-	-	-	OB	OB	OB	OB	+	G ^E	-

erfolg.
n. 14 Tagen

3. Versuchsgruppe 3

In der Versuchsgruppe 3 waren 5 mit Streptococcus-agalactiae-Mastitis behaftete Kühe zusammengefasst. Hiervon waren früher

nicht erkrankt	3 Tiere
1 mal erkrankt	1 Tier
3 mal erkrankt	1 Tier

Alle Tiere erhielten eine einmalige intramuskuläre Dosis von 7.500.000 IE Supracillin S-GRÜNENTHAL (750.000 IE Penicillin-G-Natrium, 3.000.000 IE Antihistamin-Penicillin-G, 3.750.000 IE Dihydrostreptomycin, 80% als Sulfat, 20% als Pantothenat).

Die Ergebnisse des Hemmstoffnachweises und der bakteriologischen Untersuchung sind in der Tabelle III verzeichnet.

Der H e m m s t o f f n a c h w e i s fiel nur bei einem Tier schwach positiv aus, bei allen anderen negativ.

Der b a k t e r i o l o g i s c h e B e f u n d der 6 innerhalb von 72 Stunden und 14 Tage nach der Behandlung entnommenen Proben ergab:

72-Stundenproben:

Der Befund war bei 2 Tieren immer negativ, bei einem Tier nach der 24., 48. und 60. Stunde und bei einem Tier nach der 12. und 72. Stunde negativ. 3 (60%) der 5 Galttiere waren demnach 72 Stunden nach der Behandlung bakteriologisch negativ.

Der Hemmstoffnachweis gelang nur bei einem Tier, das bakteriologisch negativ wurde. Bei den restlichen 4 Tieren, 2 negativ geworden, 2 positiv geblieben, war Hemmstoff nicht nachzuweisen.

Hinsichtlich der Beziehung zwischen der Zahl der früheren Behandlungen und Erkrankungen und bakteriologisch positiver und negativer Befunde ergab sich folgende Verteilung:

Zahl der Tiere	früher erkrankt	bakt. Bef. / 72 Std.	
		positiv	negativ
3	-	1	2
1	1 mal	1	-
3	3 mal	-	1

14-Tage-Proben:

Der bakteriologische Befund war nach 14 Tagen der gleiche. Die 3 Tiere (60%), die nach der Behandlung entweder immer oder in der 72-Stundenprobe negativ waren, blieben gesund.

Hinsichtlich des Hemmstofftestes und der Beziehung zwischen der Zahl der durchgemachten Erkrankungen und der bakteriologischen Befunde gilt demnach das bei den 72-Stundenproben ausgeführte.

Tabelle III

Versuchsgruppe 3.

750.000 IE Penicillin-G-Natrium +

3.000.000 IE Antihistamin-Penicillin G +

3.750.000 IE Dihydrostreptomycinsulfat (2% als Patothemat, 80% als Sulfat)

triamphenol.

7.500.000 IE Wilksstoff

(Supracellin S-GRÜNEITHAL)

Zeichen:

$$G = G_{\text{eff}}$$

G = Gealt-Sekret

G⁻ = Gal t + Spur Eiter
Zahl

G oder H^{ult} = Galt oder Staphylokokken + ml Eiter / 1000 ml Milch

H - Hämol. Staphylokokken

H² = Häm. Ste.h. = Sekret

H² = Häm. Staph. + Spur Eiter

Küh Nr.	Milch kg/76.	Fütterer erkrankte	Dakt. Befund	Leer- wert	Sed.	Std.	Sed.	Std.	Sed.	Std.	Bakteriologischer Befund	Therapie- erfolg	Dakt. Befund u. Tagen	Therapie- erfolg n. Tagen
1	10	-	G ²	-	+	-	-	-	-	-	OB OB OB OB OB	+	OB	+
2	22	-	G ¹	-	-	-	-	-	-	-	OB G ^E G ^E G ^E G ^E OB	+	OB	+
3	12	-	G ¹	-	-	-	-	-	-	-	G ^E G ^E G ^E G ^E OB	-	G ¹	-
4	9	1	G ⁵	-	-	-	-	-	-	-	G ^E OB OB OB G ^E OB	-	G ¹⁰	-
5	14	3	G ⁵	-	-	-	-	-	-	-	OB OB OB OB OB	+	OB	+

4. Versuchsgruppe 4

In der Versuchsgruppe 4 waren 9 Tiere zusammengefasst. Hiervon waren 4 Tiere mit einer Streptococcus-agalactiae-Mastitis und 5 Tiere mit einer Staphylokokken-Mastitis behaftet. Von den Galt-Tieren waren früher

1 mal erkrankt	1 Tier
3 mal erkrankt	1 Tier
7 mal erkrankt	1 Tier
9 mal erkrankt	1 Tier

Von den Staphylokokken-Tieren waren früher

4 mal erkrankt	1 Tier
5 mal erkrankt	1 Tier
8 mal erkrankt	2 Tiere
9 mal erkrankt	1 Tier

Alle Tiere wurden mit einer einmaligen intramuskulären Injektion von 9.600.000 IE Penicillin-Streptomycin-GRÜNENTHAL (Sonderanfertigung; je 4.800.000 IE Procain-Penicillin und 4.800.000 IE Dihydrostreptomycinsulfat) behandelt.

Die Ergebnisse des Hemmstoffnachweises und der bakteriologischen Untersuchung sind in der Tabelle IV verzeichnet.

Der H e m m s t o f f n a c h w e i s in der Milch war nur bei 3 Tieren in der 12. Stunde nach der Behandlung möglich, bei 2 Tieren (Sc. agalactiae) deutlich, bei 1 Tier (Staphylokokken) nur schwach.

Der b a k t e r i o l o g i s c h e B e f u n d der 6 innerhalb von 72 Stunden und 14 Tage nach der Behandlung entnommenen Proben zeigte folgendes Ergebnis:

Streptokokken-Mastitis:

72-Stundenproben:

Von den 4 an Galt erkrankten Tieren waren 2 Tiere in allen Proben negativ, 1 Tier in der 48., 60. und 72 Stunde und 1 Tier in der 12., 24., 48. und 72. Stunde. Alle 4 Galt-Tiere (100%) waren demnach 72 Stunden nach der Behandlung bakteriologisch negativ.

Der Hemmstoffnachweis war bei den 2 Tieren, die während aller im Verlauf von 72 Stunden durchgeführten bakteriologischen Untersuchungen negativ geblieben waren, negativ, bei den beiden anderen Tieren positiv. Eine Beziehung zwischen Hemmstoffnachweis und therapeutischem Effekt ist demnach nicht feststellbar.

Von den bakteriologisch positiv gebliebenen oder negativ gewordenen Tieren waren früher schon erkrankt und behandelt:

Zahl der Tiere	früher erkrankt	bakt. Bef. / 72 Std.	
		positiv	negativ
1	1 mal	-	1
1	3 mal	-	1
1	7 mal	-	1
1	9 mal	-	1

Eine Beziehung zwischen der Zahl früherer Erkrankungen und dem therapeutischen Effekt ist wegen der geringen Zahl der Fälle nicht angebracht.

14-Tage-Proben:

Nach weiteren 14 Tagen war nur noch 1 Tier (25%) bakteriologisch negativ, die 3 anderen Tiere (75%) waren wieder positiv.

Der Hemmstoffnachweis war bei dem bakteriologisch negativen Tier positiv verlaufen, bei den 3 bakteriologisch positiven Tieren 1 mal positiv, 2 mal

negativ. Eine Beziehung zwischen positivem Hemmstoffnachweis und therapeutischem Effekt besteht demnach nicht.

Die Aufschlüsselung der Tiere hinsichtlich der früheren Zahl der Erkrankungen ergibt folgendes Bild:

Zahl der Tiere	früher erkrankt	bakt. Bef. / 14 Tage	
		positiv	negativ
1	1 mal	1	-
1	3 mal	-	1
1	7 mal	1	-
1	9 mal	1	-

Staphylokokken-Mastitis:

72-Stundenproben:

Von den 5 an einer Staphylokokken-Mastitis erkrankten Tieren waren alle (100%) in allen 6 bis zu 72 Stunden nach der Behandlung durchgeführten bakteriologischen Untersuchungen negativ.

Ein sehr geringgradiger Hemmstoffnachweis war nur bei einem Tier in der 12. Stunde möglich.

Von den bakteriologisch negativ gewordenen Tieren waren früher schon erkrankt und behandelt worden:

Zahl der Tiere	früher erkrankt	bakt. Bef. / 72 Std.	
		positiv	negativ
1	4 mal	-	+
1	5 mal	-	+
2	8 mal	-	+
1	9 mal	-	+

Eine Beziehung zwischen der Zahl der früheren Erkrankungen und dem therapeutischen Effekt ist nicht gegeben.

14-Tage-Proben:

Nach weiteren 14 Tagen waren 2 Tiere (40%) bakterio-
logisch negativ, die anderen 3 (60%) waren wieder
positiv.

Bei den letzteren befand sich das einzige Tier, bei
dem in der 12-Stunden-Untersuchung ein schwacher
Hemmstoffnachweis gelang.

Bei der Aufschlüsselung der als gesund oder wieder
erkrankt befundenen Tiere entsprechend den früher
schon festgestellten Infektionen und Behandlungen
ergibt sich folgende Verteilung:

Zahl der Tiere	früher erkrankt	bakt. Bef. / 14 Tage	
		positiv	negativ
1	4 mal	-	1
1	5 mal	1	-
2	8 mal	1	1
1	9 mal	1	-

Eine Beziehung zwischen therapeutischem Effekt und
der Zahl der früheren Erkrankungen ist nicht gegeben.

Tabelle IV

Versuchsgruppe 4.

4.800.000 IE Penicillin und

4.800.000 IE Dihydrostreptomycinsulfat

Zusammen

9.600.000 IE Wirkstoff

(Sonderanfertigung GRÜNENTHAL)

Zeichen:

G = Galt

G^S = Galt-Sekret

G^E = Galt + Spur Eiter

G oder H Zahl = Galt oder Staphylokokken + ml Eiter / 1000 ml Milch

H = Hämol. Staphylokokken

H^S = Häm. Staph.-Sekret

H^E = Häm. Staph. + Spur Eiter

Kuh Nr.	Milch kg/Tg.	Früher erkrankt	Bakt. Befund	Leer- wert	Hemmstoffnachweis					Bakteriologischer Befund					Therapie- erfolg nach 72 Std.	Bakt. Befund n. 14 Tagen	Therapie- erfolg n. 14 Tagen
					12	24	36	48	60	72	12	24	36	48	60	72	
1	5	1	G ⁵	-	+	-	-	-	-	-	OB	OB	G ^E	OB	G ^E	OB	-
2	10	3	G ¹⁵	-	+	-	-	-	-	-	G ^E	G ^E	G ^E	OB	OB	G ^E	+
3	7	7	G ^E	-	-	-	-	-	-	-	OB	OB	OB	OB	OB	OB	-
4	20	9	G ^E	-	-	-	-	-	-	-	OB	OB	OB	OB	OB	OB	-
5	19	4	H ⁵	-	-	-	-	-	-	-	OB	OB	OB	OB	OB	OB	+
6	13	5	H ^E	-	±	-	-	-	-	-	OB	OB	OB	OB	OB	H ^E	-
7	22	8	H ^E	-	-	-	-	-	-	-	OB	OB	OB	OB	OB	H ^E	-
8	10	8	H ^E	-	-	-	-	-	-	-	OB	OB	OB	OB	OB	OB	+
9.	10	9	H ^E	-	-	-	-	-	-	-	OB	OB	OB	OB	OB	H ^E	-

5. Versuchsgruppe 5

In der Versuchsgruppe 5 waren 10 Tiere zusammengefasst. Alle Tiere waren mit einer Streptococcus-agalactiae-Mastitis behaftet. Hiervon waren früher

nicht erkrankt	2 Tiere
1 mal erkrankt	2 Tiere
2 mal erkrankt	3 Tiere
3 mal erkrankt	3 Tiere

Alle Tiere wurden mit je 10.000.000 IE Tardomyocel comp. III-BAYER (4.000.000 IE N-N-Dibenzylaethylen-diamin-di-Penicillin-G, 1.000.000 IE Procain-Penicillin, 2.500.000 IE Dihydrostreptomycinsulfat) intramuskulär behandelt.

Das Ergebnis des Hemmstoffnachweises und der bakteriologischen Untersuchung ist in der Tabelle V verzeichnet.

Ein H e m m s t o f f n a c h w e i s war bei 4 von den 10 behandelten Tieren möglich, hiervon bei 3 Tieren schwach positiv in der 12. Stunde, bei einem Tier deutlich positiv bis zur 24. Stunde.

Die b a k t e r i o l o g i s c h e U n t e r s u c h u n g der 6 innerhalb 72 Stunden und 14 Tage nach der Behandlung entnommenen Proben zeigte folgendes Ergebnis:

72-Stundenproben:

Der bakteriologische Befund war bei 5 Tieren immer, bei einem Tier in der 48., 60. und 72. Stunde negativ. Bei den restlichen 4 Tieren schwankte der Befund zwischen negativ und positiv, war aber auf jeden Fall bei der letzten Probe (72 Stunden) positiv. Demnach waren 72 Stunden nach der Behandlung von den

10 Tieren dieser Gruppe 6 (60%) bakteriologisch negativ und 4 (40%) positiv.

Der Hemmstofftest war bei 3 der 6 bakteriologisch negativ gewordenen Tieren und bei einem positiv gebliebenen Tier positiv ausgefallen.

Von den insgesamt 10 bakteriologisch positiven beziehungsweise negativen Tieren waren früher schon erkrankt und behandelt:

Zahl der Tiere	früher erkrankt	bakt. Bef. / 72 Std.	
		positiv	negativ
2	-	1	1
2	1 mal	-	2
3	2 mal	1	2
3	3 mal	2	1

Eine Beziehung zwischen der Zahl der früheren Erkrankungen und dem therapeutischen Effekt wird nicht deutlich.

14-Tage-Proben:

Bei den bakteriologischen Kontrolluntersuchungen 14 Tage später waren von den 10 Tieren 6 (60%) wiederum bakteriologisch negativ, 4 (40%) positiv. Unter den negativen Tieren befand sich ein Tier, das 72 Stunden nach der Behandlung noch positiv, unter den positiven ein Tier, das 48, 60 und 72 Stunden nach der Behandlung negativ gewesen war.

Bei drei der negativ gewordenen Tiere war der Hemmstofftest schwach positiv, bei einem der positiv gewordenen Tiere bis zur 24. Stunde deutlich positiv gewesen.

Bei der Aufschlüsselung der als gesund oder wieder erkrankt befundenen Tiere entsprechend den früher schon festgestellten Infektionen und Behandlungen ergibt sich folgende Verteilung:

Zahl der Tiere	früher erkrankt	bakt. Bef. / 14 Tage	
		positiv	negativ
2	-	1	1
2	1 mal	-	2
3	2 mal	1	2
3	3 mal	2	1

Auch hier wird eine Abhängigkeit des therapeutischen Ergebnisses von der Zahl der früher bereits vorhandenen gewesenen Erkrankungen nicht deutlich.

Tabelle V

Versuchsgruppe 5.

4.000.000 IE N-3-Dicenzyläthylendiamin-di- Ienicillin-G +

1.000.000 IE Procain-Penicillin-G +

5.000.000 IE Dihydrostreptomycinsulfat

zusammen

10.000.000 IE Wirkstoff

(Tardomycol comp. III-BAYER)

Zeichen:

G = Galt

S = Galt-Sekret

E = Galt + Spur Eiter

G oder H_{zahl} = Galt oder Staphylokokken + ml Eiter / 1000 ml Milch

H = Hämol. Staphylokokken

H^S = Hämol. Staph.-Sekret

H^E = Hämol. Staph. + Spur Eiter

Hemmstoffnachweis

Bakteriologischer Befund

Therapie-

Bakt.

Therapie-

Kuh Milch Prüfzeitpunkt. Befund

Nr. kg/Tg. erkrankt

12 Std. 24 Std. 36 Std. 48 Std. 60 Std. 72 Std.

12 Std. 24 Std. 36 Std. 48 Std. 60 Std. 72 Std.

12 Std. 24 Std. 36 Std. 48 Std. 60 Std. 72 Std.

12 Std. 24 Std. 36 Std. 48 Std. 60 Std. 72 Std.

12 Std. 24 Std. 36 Std. 48 Std. 60 Std. 72 Std.

12 Std. 24 Std. 36 Std. 48 Std. 60 Std. 72 Std.

12 Std. 24 Std. 36 Std. 48 Std. 60 Std. 72 Std.

12 Std. 24 Std. 36 Std. 48 Std. 60 Std. 72 Std.

12 Std. 24 Std. 36 Std. 48 Std. 60 Std. 72 Std.

12 Std. 24 Std. 36 Std. 48 Std. 60 Std. 72 Std.

12 Std. 24 Std. 36 Std. 48 Std. 60 Std. 72 Std.

12 Std. 24 Std. 36 Std. 48 Std. 60 Std. 72 Std.

12 Std. 24 Std. 36 Std. 48 Std. 60 Std. 72 Std.

12 Std. 24 Std. 36 Std. 48 Std. 60 Std. 72 Std.

12 Std. 24 Std. 36 Std. 48 Std. 60 Std. 72 Std.

12 Std. 24 Std. 36 Std. 48 Std. 60 Std. 72 Std.

12 Std. 24 Std. 36 Std. 48 Std. 60 Std. 72 Std.

12 Std. 24 Std. 36 Std. 48 Std. 60 Std. 72 Std.

12 Std. 24 Std. 36 Std. 48 Std. 60 Std. 72 Std.

6. Versuchsgruppe 6

In der Versuchsgruppe 6 waren 22 Tiere zusammengefasst. Hiervon waren 20 Tiere mit einer Streptococcus-agalactiae-Mastitis und 2 mit einer Staphylokokken-Mastitis behaftet. Von den Galt-Tieren waren früher

nicht erkrankt	4 Tiere
1 mal erkrankt	8 Tiere
2 mal erkrankt	3 Tiere
3 mal erkrankt	2 Tiere
5 mal erkrankt	1 Tier
11 mal erkrankt	1 Tier
21 mal erkrankt	1 Tier

Von den Staphylokokken-Tieren waren früher

nicht erkrankt	1 Tier
1 mal erkrankt	1 Tier

Alle Tiere wurden mit einer einmaligen intramuskulären Injektion von je 12.800.000 IE Penicillin-Streptomycin-GRÜNENTHAL (Sonderanfertigung; 6.400.00 IE Procain-Penicillin und 6.400.000 IE Dihydrostreptomycinsulfat) behandelt.

Die Ergebnisse des Hemmstoffnachweises und der bakteriologischen Untersuchung sind in der Tabelle VI verzeichnet.

Der H e m m s t o f f n a c h w e i s gelang bei 17 (16 Streptokokken, 1 Staphylokokken) von den 22 Tieren in der 12-Stundenprobe, und zwar bei 5 Tieren schwach, bei 11 Tieren deutlich positiv.

Der b a k t e r i o l o g i s c h e B e f u n d der 6 innerhalb von 72 Stunden und 14 Tage nach der Behandlung entnommenen Proben zeigte folgendes Ergebnis:

Streptokokken-Mastitis.

72-Stundenproben:

Von den 20 an Galt erkrankten Tieren waren 7 Tiere in allen Proben bakteriologisch negativ, 5 Tiere nach unterschiedlichen Befunden in den einzelnen Untersuchungsabschnitten in der 72-Stundenprobe negativ und die restlichen 8 Tiere nach unterschiedlichen Befunden in der 72-Stundenprobe positiv. Von den letzteren hatte 1 Tier eine Staphylokokkeninfektion, 1 Tier eine Streptokokken-Staphylokokken-Mischinfektion. Von den 20 Galt-Tieren waren demnach insgesamt 12 Tiere (60%) in der 72-Stundenprobe oder schon früher bakteriologisch negativ.

Der Hemmstoffnachweis verlief bei den 7 bakteriologisch immer negativ gebliebenen Tieren 6 mal positiv und 1 mal negativ, bei den 5 in der 72-Stundenprobe bakteriologisch negativen Tieren 3 mal positiv und 2 mal negativ, bei den 8 in der 72-Stundenprobe positiven Tieren 7 mal positiv und 1 mal negativ. Eine Beziehung zwischen positivem Hemmstoffnachweis und therapeutischem Effekt wird nicht deutlich.

Von den insgesamt 20 bakteriologisch positiv gebliebenen oder negativ gewordenen Tieren waren früher schon erkrankt und behandelt:

Zahl der Tiere	früher erkrankt	bakt. Bef. / 72 Std.	
		positiv	negativ
4	-	-	4
8	1 mal	4	4
3	2 mal	2	1
2	3 mal	1	1
1	5 mal	1	-
1	11 mal	-	1
1	21 mal	-	1

Eine Beziehung zwischen der Zahl der früheren Erkrankungen und dem therapeutischen Effekt wird nicht deutlich.

14-Tage-Proben:

Bei den bakteriologischen Kontrolluntersuchungen 14 Tage nach der Behandlung waren von den 20 Galt-Tieren nur 5 (25%) bakteriologisch negativ geblieben, 15 (75%) waren wieder positiv, davon 1 Tier mit Staphylokokken und 1 Tier mit Streptokokken-Staphylokokken behaftet. Unter den negativen Tieren befanden sich 2 Tiere, die in der 72-Stundenprobe (und davor) bakteriologisch positiv, unter den positiven Tieren 9 Tiere, die in der 72-Stundenprobe (und davor) bakteriologisch negativ gewesen waren.

Der Hemmstofftest war bei den 5 bakteriologisch negativ gebliebenen Tieren 4 mal positiv, 1 mal negativ, bei den 15 bakteriologisch positiven Tieren 12 mal positiv und 3 mal negativ ausgefallen. Auch hier ist keine Beziehung zwischen positivem Hemmstofftest und therapeutischem Effekt zu erkennen.

Bei der Aufschlüsselung der als gesund oder wieder erkrankt befundenen Tiere entsprechend den früher schon festgestellten Infektionen und Behandlungen ergibt sich folgende Verteilung:

Zahl der Tiere	früher erkrankt	bakt. Bef. / 14 Tage	
		positiv	negativ
4	-	2	2
8	1 mal	6	2
3	2 mal	2	1
2	3 mal	2	-
1	5 mal	1	-
1	11 mal	1	-
1	21 mal	1	-

In dieser Versuchsgruppe wäre eine Abhängigkeit des therapeutischen Ergebnisses von der Zahl der früher bereits vorhanden gewesenen Erkrankungen anzunehmen in dem Sinne, dass mit steigender Zahl der früher schon vorhanden gewesenen Erkrankungen die Aussicht auf einen therapeutischen Erfolg abnimmt.

Staphylokokken-Mastitis.

72-Stundenproben:

Beide Tiere waren bis zur 72. Stunde in allen Proben bakteriologisch negativ.

Der Hemmstoffnachweis war bei einem Tier schwach positiv, bei dem anderen negativ.

Das eine Tier war früher noch nicht erkrankt, das andere einmal.

14-Tage-Proben:

Bei den bakteriologischen Kontrolluntersuchungen zeigte sich ein Tier wieder negativ, das andere auch negativ für Staphylokokken, nun aber positiv für *Streptococcus agalactiae*.

Versuchstypus 6.

6.400.000 IE Procain-Penicillin +
6.400.000 IE Dihydrostreptomycinulfat
zusammen

12.900.000 IE Wirkstoff

(Confermentlösung GRÖNENTHAL)

Zerchen:

G = Galt

G^S = Galt-SekretG^B = Galt + Spur Eiter

G oder H Zahl = Galt oder Streptokokken + ml Eiter / 1000 ml Milch

H = Hämol. Streptokokken

H^S = Häm. Staph.-SekretH^B = Häm. Staph. + Spur Eiter

S = Spur

Hemmstoffnachweis

Bakteriologischer Befund

Therapie-

Takt.

Therapie-

Kuh Nr.	Milch kg/Tg.	Früher erkrankt	Takt. Befund	Leerwert	Std.	24 Std.	36 Std.	48 Std.	60 Std.	72 Std.	12 Std.	24 Std.	36 Std.	48 Std.	60 Std.	72 Std.	Therapie-erfolg nach 72 Std.	Takt. Befund nach 14 Tagen	Therapie-erfolg nach 14 Tagen
---------	--------------	-----------------	--------------	----------	------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	------------------------------	----------------------------	-------------------------------

1	6	-	G ^B	-	+	-	-	-	-	-	G ^E	G ^E	B	G ^E	G ^B	OB	+	OB	+
2	16	-	G ^B	-	+	-	-	-	-	-	OB	OB	OB	OB	OB	OB	+	G ²⁰	-
3	20	-	G ³	-	+	-	-	-	-	-	OB	G ^E	G ^E	G ^B	OB	OB	+	G ⁵	-
4	15	-	G ²	-	-	-	-	-	-	-	OB	G ⁻	OB	OB	OB	OB	+	OB	+
5	15	-	G ^B	-	+	-	-	-	-	-	OB	OB	OB	OB	OB	OB	+	G ²	-
6	25	1	G ^B	-	+	-	-	-	-	-	OB	B	G ^E	OB	OB	OB	-	OB	+
7	16	1	G ^B	-	+	-	-	-	-	-	OB	G ^E	OB	G ^E	G ^B	G ^E	-	OB	+
8	12	1	G ⁵	-	-	-	-	-	-	-	G ^E	G ^E	G ^E	OB	OB	OB	-	G ⁻	-
9	10	1	G ³	-	+	-	-	-	-	-	OB	OB	OB	OB	OB	OB	+	G ^E	-
10	14	1	G ²	-	+	-	-	-	-	-	OB	OB	OB	OB	OB	OB	+	G ^E	-
11	13	1	G ²	-	+	-	-	-	-	-	OB	OB	OB	OB	OB	OB	-	G ^E	-
12	15	1	G ⁰⁵	-	+	-	-	-	-	-	OB	OB	G ^E	G ^E	G ^E	G ^E	-	OB ⁶	-
13	12	2	G ¹⁰	-	+	-	-	-	-	-	OB	OB	OB	H	H ^E	H ^E	-	OB	+
14	14	2	G ¹⁰	-	+	-	-	-	-	-	OB	OB	OB	G ^E	G ^E	G ^E	-	OB	+
15	14	2	G ¹	-	+	-	-	-	-	-	OB	OB	OB	OB	OB	OB	+	OB	+
16	17	3	G ⁰	-	+	-	-	-	-	-	OB	OB	G ^E	OB	G ^E	G ^E	-	G ¹⁵	-
17	20	3	G ⁰⁵	-	+	-	-	-	-	-	OB	OB	OB	OB	OB	OB	+	G ²⁰	-
18	13	5	G ⁵	-	+	-	-	-	-	-	G ^E	G ^E	G ^E	G ^E	G ^E	G ^E	-	G ³	-
19	22	11	G ^E	-	+	-	-	-	-	-	OB	OB	OB	OB	OB	OB	+	H ¹	-
20	10	21	G ^E	-	+	-	-	-	-	-	OB	OB	OB	OB	OB	OB	+	G ^E	-
21	24	-	H ⁵	-	+	-	-	-	-	-	OB	OB	OB	OB	OB	OB	+	G ^E	-
22	18	1	H ⁰⁵	-	-	-	-	-	-	-	OB	OB	OB	OB	OB	OB	+	G ^E	-

7. Versuchsgruppe 7

In der Versuchsgruppe 7 waren 6 Tiere zusammengefasst. Alle Tiere waren mit einer Streptococcus agalactiae-Mastitis befallen. Von den 6 Tieren waren früher

1 mal erkrankt	4 Tiere
2 mal erkrankt	1 Tier
5 mal erkrankt	1 Tier

Alle Tiere wurden intramuskulär einmalig mit je 20.000.000 IE Streptocombin aquos.-AULENDORF (10.000.000 IE Procain-Penicillin, 10.000.000 IE Dihydrostreptomycinsulfat) behandelt.

Die Ergebnisse des Hemmstoffnachweises und der bakteriologischen Untersuchung sind in der Tabelle VII verzeichnet.

Der Hemmstoffnachweis war bei allen Tieren bis zur 24. Stunde nach der Behandlung stark positiv.

Der bakteriologische Befund der sechs innerhalb von 72 Stunden und 14 Tage nach der Behandlung entnommenen Proben zeigte folgendes Ergebnis:

72-Stundenproben:

Von den 6 Tieren waren nach der Behandlung 2 Tiere in allen Proben bakteriologisch negativ, 4 weitere Tiere nach unterschiedlichen Befunden in den einzelnen Untersuchungsabschnitten (einmal 1 Tier mit Staphylokokken) in der 72-Stundenprobe negativ, nur 1 Tier positiv. Von den 6 Galt-Tieren waren demnach 5 Tiere (83,4%) in der 72-Stundenprobe oder schon früher bakteriologisch negativ.

Der Hemmstoffnachweis verlief bei den negativ gewordenen Tieren und bei dem positiv gebliebenen Tier gleichartig bis zur 24. Stunde positiv. Eine Beziehung Hemmstoffnachweis und Therapieerfolg ist deshalb nicht gegeben.

Von den bakteriologisch positiv gebliebenen oder negativ gewordenen Tieren waren früher schon erkrankt und behandelt:

Zahl der Tiere	früher erkrankt	bakt. Bef. / 72 Std.	
		positiv	negativ
4	1 mal	1	3
1	2 mal	-	1
1	5 mal	-	1

Wegen der geringen Zahl der Fälle ist ein Inbeziehungsetzen von Zahl der früheren Erkrankungen und dem therapeutischen Effekt nicht angebracht.

14-Tage-Proben:

Bei den bakteriologischen Kontrolluntersuchungen 14 Tage nach der Behandlung waren von den 6 Galt-Tieren nur noch 2 (33,3%) negativ, 4 (66,7%) dagegen wieder positiv, davon 1 Tier nun mit einer Streptokokken-Staphylokokken-Mischinfektion. Unter den 4 positiven Tieren befanden sich 1 Tier, das im 12-stündigen Untersuchungsabstand bis zur 72. Stunde immer bakteriologisch negativ, und 2 Tiere, die in den letzten beiden oder im letzten Untersuchungszeitpunkt bakteriologisch negativ gewesen waren.

Bezüglich des Verhaltens des Hemmstofftestes ist hier ein Vergleich nicht möglich, da er in allen Fällen gleichartig verlief.

Bei der Aufschlüsselung der als gesund oder wieder erkrankt befundenen Tiere entsprechend den früher schon festgestellten Infektionen und Behandlungen ergibt sich folgende Verteilung:

Zahl der Tiere	früher erkrankt	bakt. Bef. / 14 Tage	
		positiv	negativ
4	-	2	2
1	-	1	-
1	-	1	-

Wegen der geringen Zahl der Fälle ist ein Inbeziehungsetzen von Zahl der früheren Erkrankungen und dem therapeutischen Effekt auch hier ausgeschlossen.

Tabelle VII

Versuchsgruppe 7.

10.000.000 IE Frocain-Penicillin +

10.000.000 IE Dihydrostreptomycininfusat

zusammen

20.000.000 Wirkstoff

(Streptomycin aquos.-ALUMINORF)

Zeichen:

G = Galt

G^S = Galt-SekretG^E = Galt + Spur EiterG oder G^E/Zahl = Galt oder Staphylokokken + ml Eiter / 1000 ml Milch

H = Hämol. Staphylokokken

H^S = Häm. Staph.-SekretH^E = Häm. Staph. + Spur Eiter

Hemmstoffnachweis

Bakteriologischer Befund

Therapie-

Bakt.

Therapie-

Kuh	Milch	Früher	Bakt.	Leert-	12	24	36	48	60	72	12	24	36	48	60	72	erfolg	best.	erfolg
Nr.	Kg/Tag	erkrankt	Befund	wert	Std.	Std.	Std.	Std.	Std.	Std.	Std.	Std.	Std.	Std.	Std.	Std.	nach 72 Std.	14 Tagen	1. Tag
1	2	1	G ^S	-	+	+	-	-	-	-	OB	OB	G ^E	G ^E	G ^E	O ²	+	O ²	+
2	12	1	G ²	-	+	+	-	-	-	-	OB	OB	OB	OB	G ^E	G ^E	-	G ²	-
3	12	1	G ¹	-	+	+	-	-	-	-	OB	OB	OB	OB	OB	OB	+	OB	+
4	16	1	G ¹	-	+	+	-	-	-	-	OB	OB	OB	OB	OB	OB	+	G ²	-
5	11	2	G ^{0,5}	-	+	+	-	-	-	-	OB	OB	OB	H ^E	G ^E	OB	+	G ^E	-
6	9	5	G ^{0,5}	-	+	+	-	-	-	-	OB	G ^E	GB	OB	G ²	OB	+	G ^{0,5}	-

8. Versuchsgruppe 8

In der Versuchsgruppe 8 waren 14 Tiere zusammengefasst. Alle Tiere waren mit einer Streptococcus-agalactiae-Mastitis behaftet. Von den 14 Tieren waren früher

nicht erkrankt	6 Tiere
2 mal erkrankt	2 Tiere
3 mal erkrankt	4 Tiere
5 mal erkrankt	2 Tiere

Alle Tiere wurden einmalig intramuskulär mit je 25.000.000 IE Streptocombin aquos.-AULENDORF (12.500.000 IE Procain-Penicillin und 12.500.000 IE Dihydrostreptomycinsulfat) behandelt.

Die Ergebnisse des Hemmstoffnachweises und der bakteriologischen Untersuchung sind in der Tabelle VIII verzeichnet.

Der H e m m s t o f f n a c h w e i s war bei allen Tieren in der 12. Stunde nach der Behandlung deutlich positiv, in der 24. Stunde bei 12 Tieren noch deutlich positiv, bei 2 Tieren bereits negativ.

Der b a k t e r i o l o g i s c h e B e f u n d der 6 innerhalb von 72 Stunden und 14 Tage nach der Behandlung entnommenen Proben zeigte folgendes Ergebnis:

72-Stundenproben:

Von den 14 Tieren waren nach der Behandlung nur 2 Tiere in allen Proben bakteriologisch negativ, 4 weitere Tiere nach unterschiedlichen Befunden in den einzelnen Untersuchungsabschnitten in der 72-Stundenprobe negativ und 8 Tiere positiv. Von

den 14 Galt-Tieren waren also in der 72-Stundenprobe oder schon früher 6 Tiere (42,8%) bakteriologisch negativ, 8 Tiere (57,2%) dagegen positiv.

Der Hemmstoffnachweis verlief bei den positiv gebliebenen und den negativ gewordenen Tieren praktisch gleichartig, daher ist eine Beziehung zwischen Hemmstoffnachweis und therapeutischem Effekt nicht gegeben.

Von den bakteriologisch positiv gebliebenen oder negativ gewordenen Tieren waren früher schon erkrankt und behandelt:

Zahl der Tiere	früher erkrankt	bakt. Bef. / 72 Std.	
		positiv	negativ
6	-	3	3
2	1 mal	1	1
4	2 mal	2	2
2	5 mal	2	-

Eine Beziehung zwischen der Zahl der früheren Erkrankungen und dem therapeutischen Effekt ist nicht festzustellen.

14-Tage-Proben:

Bei den bakteriologischen Kontrolluntersuchungen 14 Tage nach der Behandlung waren von den 14 Galt-Tieren nur noch 2 (14,3%) negativ, 12 (85,7%) dagegen wieder positiv, davon allerdings 1 Tier nun mit Staphylokokken. Unter den 12 positiven Tieren befanden sich 4 Tiere, die in der 72-Stundenprobe (oder auch schon vorher) negativ gewesen waren.

Bezüglich des Verhaltens des Hemmstofftestes ist hier ein Vergleich nicht möglich, da er in allen Teilen nahezu gleichartig verlief.

Bei der Aufschlüsselung der als gesund oder wieder erkrankt befundenen Tiere entsprechend den früher schon festgestellten Infektionen und Behandlungen ergibt sich folgende Verteilung:

Zahl der Tiere	früher erkrankt	bakt. Bef. / 14 Tage	
		positiv	negativ
6	-	5	1
2	1 mal	1	1
4	2 mal	4	-
2	5 mal	2	-

Eine Beziehung zwischen der Zahl der früheren Erkrankungen und den therapeutischen Ergebnissen ist nicht herzustellen.

Tabelle VIII

Versuchsgruppe B.

Zeichen:

G = Galt

G^S = Galt-SekretG^E = Galt + Spur Eiter

G oder H Zahl = Galt oder Staphylokokken + ml Eiter / 1000 ml Milch

12.500.000 IE Procain-Penicillin +
 12.500.000 IE Dihydrostreptomycinulfat
 zusammen

25.000.000 Wirkstoff
 (Streptococin aquos.-AUFENDORF)

Kuh Nr.	Milch kg/Tag	Früher erkrankt	Bakt. Befund	Leer- wert	Hemmsstoffnachweis						Bakteriologischer Befund						Therapie- erfolg nach 72 Std.	Bakt. Befund n. 14 Tagen	Therapie- erfolg n. 14 Tagen
					12	24	36	48	60	72	12	24	36	48	60	72			
1	7	-	G ^S	-	+	+	-	-	-	-	G ^E	G ^E	B	OB	OB	OB	+	G ^E	-
2	7	-	G ^S	-	+	+	-	-	-	-	OB	OB	OB	OB	OB	OB	+	G ^S	-
3	5	-	G ^U	-	+	+	-	-	-	-	OB	OB	OB	OB	OB	G ^E	-	G ²	-
4	13	-	G ⁵	-	+	-	-	-	-	-	H ^E	B	H ^E	G ^E	OB	H ^E	-	H ⁴	-
5	8	-	G ²	-	+	+	-	-	-	-	OB	OB	OB	OB	OB	OB	+	OB	+
6	15	-	G ⁰⁵	-	+	+	-	-	-	-	G ^E	OB	G ^E	G ^E	OB	G ^E	-	G ⁴	-
7	15	2	G ⁸	-	+	+	-	-	-	-	G ^E	OB	G ^E	OB	G ^E	OB	+	OB	+
8	15	2	G ⁸	-	+	+	-	-	-	-	G ^E	OB	G ^E	OB	G ^E	OB	-	OB	-
9	6	3	G ^U	-	+	+	-	-	-	-	G ^E	OB	G ^E	OB	G ^E	OB	-	G ⁸	-
10	6	3	G ⁹	-	+	+	-	-	-	-	G ^E	G ^E	G ^E	OB	G ^E	OB	-	G ^E	-
11	3	3	G ⁵	-	+	-	-	-	-	-	OB	G ^E	G ^E	OB	OB	G ^E	+	G ^E	-
12	8	3	G ¹	-	+	+	-	-	-	-	G ^E	G ^E	G ^E	OB	OB	G ^E	-	G ²	-
13	10	5	G ¹⁰	-	+	+	-	-	-	-	G ^E	OB	G ^E	OB	OB	G ^E	-	G ⁶	-
14	20	5	G ⁰⁵	-	+	+	-	-	-	-	G ^E	OB	G ^E	G ^E	OB	G ^E	-	G ⁴	-
					+	+	-	-	-	-	G ^E	OB	G ^E	OB	OB	G ^E	-	G ⁹	-

D. DISKUSSION

In den vorliegenden Versuchen sollte der Frage nachgegangen werden, ob und inwieweit die chronisch-latenten, durch den *Streptococcus agalactiae* und durch Staphylokokken hervorgerufenen Mastitiden des Rindes durch intramuskuläre Verabfolgung von Penicillin oder Penicillin-Streptomycin-Kombinationen in unterschiedlichen Dosierungen geheilt werden können.

Gleichzeitig sollte festgestellt werden, ob und inwieweit diese Therapeutika durch die Blut-Euter-gewebsschranke in die Milch übergehen. Diese Frage interessierte nicht nur im Hinblick auf den zu erwartenden therapeutischen Effekt, sondern insbesondere hinsichtlich des Säuerungsverhaltens der Milch, da wirkstoffhaltige Milch bei der meiereimäßigen Verarbeitung ein sehr großes Problem darstellt.

Hinsichtlich des Auftretens der verwendeten antibiotischen Stoffe in der Milch bei Streptokokken- und Staphylokokken-Mastitiden ergibt sich für alle Versuchsgruppen zusammenfassend folgende Übersicht in Tabelle IX.

Tabelle IX

Beziehung zwischen verabfolgter Dosis und
Hemmstoffausscheidung.

Präparat und Menge	Zahl der Tiere	Hemmstoff						negativ
		positiv bis						
		12 ^h		24 ^h		30 ^h		
		±	+	±	+	±	+	
Pen.-Strept. 6.400.000 IE	20	-	2	-	-	-	1	17
Penicillin 7.500.00 IE	6	1	1	1	-	-	-	3
Pen.-Strept. 7.500.000 IE	5	1	-	-	-	-	-	4
Pen.-Strept. 9.600.000 IE	9	1	2	-	-	-	-	6
Pen.-Strept. 10.000.000 IE	10	3	-	-	1	-	-	6
Pen.-Strept. 12.800.000 IE	22	5	12	-	-	-	-	5
Pen.-Strept. 20.000.000 IE	6	-	-	-	6	-	-	-
Pen.-Strept. 25.000.000 IE	14	-	2	-	12	-	-	-
insgesamt	92	12	19	1	19	-	1	41

Demnach konnte also bei 52 von 92 Tieren durch den Säuerungstest Wirkstoff in der Milch nachgewiesen werden. Hierbei waren Regelmäßigkeit, Dauer und Höhe der Ausscheidung abhängig von der verabfolgten Wirkstoffmenge, so daß erst bei einer Dosis von 20.000.000 IE Penicillin-Streptomycin immer mit einem Auftreten in der Milch bis zu 12 Stunden, bei einer Dosis von 25.000.000 IE bis zu 24 Stunden zu rechnen ist. Entsprechend dem Empfindlichkeitsgrad der angewandten Nachweismethode waren demnach mit Sicherheit immer erst nach Dosierungen ab 20.000.000 IE mit einer Konzentration von mindestens 0,1 IE Penicillin und 0,5 IE Streptomycin /ml Milch für 12 Stunden, beziehungsweise bei höheren Dosierungen für 24 Stunden zu rechnen. Da nach MURPHY und Mitarbeitern (1954,b) der gegen *Streptococcus agalactiae* therapeutisch wirksame Penicillinspiegel in der Milch bereits bei 0,05 IE/ml beginnt, waren nach den vorliegenden Untersuchungen diese Voraussetzungen immer bei den hohen Dosierungen ab 20.000.000 IE Penicillin-Streptomycingemisch gegeben. Ob die relativ kurze Dauer der Spiegelhöhe therapeutisch ausreicht, ist allerdings fraglich. Bei den niedrigen Dosierungen dagegen ist, wie der häufig negative Ausfall der Säuerungsversuche zeigt, nur unregelmäßig mit einem Spiegel von 0,1 IE Penicillin und 0,5 IE Streptomycin /ml Milch zu rechnen. Bei 41 von den 92 Tieren verlief der Säuerungstest bis zu der Dosierung von 12.000.000 IE negativ. Das bedeutet allerdings nur, daß der Wirkstoffspiegel in der Milch unterhalb der die Säuerung beeinflussenden Höhe lag, nicht jedoch, daß mit Sicherheit überhaupt kein Wirkstoff in der Milch vorhanden war.

Da bekannt ist, daß die Durchlässigkeit der Blut-Eutergewebsschranke mit dem Grad der Erkrankung zunimmt, muß die Feststellung von Interesse sein, ob aus den vorliegenden Untersuchungen derartige Beziehungen abzuleiten sind. Als Gradmesser für den Entzündungszustand dürfte die Menge an Eiter/1000 ml Milch gelten, die bei der Untersuchung der Proben festgestellt wurde, wobei allerdings auch hier eine Abhängigkeit von der Dosis des applizierten Medikamentes bestehen dürfte. Die entsprechenden Werte sind in der Tabelle X zusammengestellt.

Eine vollgültige Aussage hinsichtlich der Abhängigkeit der Medikamentausscheidung mit der Milch vom Entzündungszustand der Drüse, hier gemessen an dem Eitergehalt der Milch, ist nicht möglich, da die Zahl der Tiere in den einzelnen Versuchsgruppen zu gering und ein Zusammenziehen aller Tiere aller Versuchsgruppen zur gemeinsamen Auswertung wegen der unterschiedlichen Medikamentendosierungen nicht möglich ist. Außerdem sind die meisten Tiere entsprechend dem niedrigen Gehalt an Entzündungszellen in der Milch als nur geringgradig erkrankt zu bezeichnen, so daß eine nur unterschwellige Schädigung der Blut-Eutergewebsschranke anzunehmen ist. Deswegen fällt dann hier auch mehr die Abhängigkeit des positiven Hemmstoffnachweises von der Dosis des applizierten Präparates als vom Grad der Entzündung, gemessen am Eitergehalt, auf. Schließlich muß noch darauf hingewiesen werden, daß die in den Versuchen angewendeten Penicillin-Streptomycin-Zubereitungen kein der Blut-Euterschranke gegenüber unterschiedliches Penetrationsvermögen haben.

Sc. agalactiae

Die bakteriologischen Befunde 72 Stunden und 14 Tage nach der intramuskulären Applikation der angewendeten Präparate in unterschiedlicher Dosierung sind für die Sc. agalactiae-Tiere in der Tabelle XI zusammengefaßt.

Ergebnisse 72 Stunden nach der Behandlung der Streptokokken-Tiere.

Von 80 an einer Sc. agalactiae-Mastitis erkrankten Tieren waren 54 (67,5 %) 72 Stunden nach der Therapie in unterschiedlichen Dosen bakteriologisch negativ geworden. Sie zeigten auch keine Entzündungsprodukte mehr in der Milch und können deshalb als geheilt gelten. 26 Tiere (32,5 %) blieben bakteriologisch positiv, sie wurden nicht geheilt. Der Prozentsatz der geheilten Tiere lag in den Versuchsgruppen 2,3,5 und 6 zwischen 60 und 66,7 %, demnach relativ eng beieinander. Besonders gute Ergebnisse waren in den Gruppen 1 (86,7 %), 4 (100 %) und 7 (93,4 %) zu verzeichnen, wobei allerdings in den Gruppen 4 und 7 nur eine relativ geringe Zahl von Tieren vorhanden war. Das schlechteste Ergebnis zeigte die Versuchsgruppe 8 mit nur 42,8 % geheilten Tieren. Es läßt sich also feststellen, daß von allen Versuchsgruppen in der Gruppe 1 mit der niedrigsten Medikamentendosierung sehr gute, in der Gruppe 8 mit der höchsten Dosierung die schlechtesten therapeutischen Ergebnisse erzielt wurden, während sie in den dazwischen liegenden Versuchsgruppen trotz unterschiedlicher, steigender Dosierung des Medikamentes

Tabelle XI

Sc. agalactiae.

Bakteriologischer Befund 72 Stunden und 14 Tage
nach der Behandlung.

	Präparat und Menge	Zahl der Tiere	Bakteriologischer Befund							
			nach 72 Stunden				nach 14 Tagen			
			+	-	+	-	+	-	+	-
1	Pen.-Strept. 6.400.000 IE	15	2	13,4 %	13	86,6 %	10	66,7 %	5	33,3 %
2	Penicillin 7.500.000 IE	6	2	33,3, %	4	66,7 %	4	66,7 %	2	33,3 %
3	Pen.-Strept. 7.500.000 IE	5	2	40 %	3	60 %	2	40 %	3	60 %
4	Pen.-Strept. 9.600.000 IE	4	-	-	4	100 %	3	75 %	1	25 %
5	Pen.-Strept. 10.000.000 IE	10	4	40 %	6	60 %	4	40 %	6	60 %
6	Pen.-Strept. 12.800.000 IE	20	8	40 %	12*	60 %	15*	75 %	5	25 %
7	Pen.-Strept. 20.000.000 IE	6	1	16,6 %	5	83,4 %	4	66,7 %	2	33,3 %
8	Pen.-Strept. 25.000.000 IE	14	8*	57,2 %	6	42,8 %	12*	85,7 %	2	14,3 %
insgesamt		80	27	33,8 %	53	66,2 %	54	67,5 %	26	32,5 %

* Hiervon 1 Tier mit einer Staphylokokkeninfektion.

zweimal sehr gut und sonst relativ gleich lagen. Diese an sich nicht erwarteten Ergebnisse könnten damit zusammenhängen, daß bei den willkürlich für die Therapieversuche zusammengestellten Gruppen in der einen oder anderen zufällig eine besonders große Zahl von Tieren mit früher schon häufigeren Erkrankungen oder aber, gemessen am Eitergehalt in der Milch, mit besonders ausgeprägten Entzündungen, also mit therapeutisch schlechteren Aussichten versammelt wurden.

Ein Vergleich der Zahl der bei den Streptokokken-Tieren bereits vor der Versuchstherapie früher vorhanden gewesenen und behandelten Erkrankungen mit dem bakteriologischen Befund 72 Stunden nach der Therapie zeigt die Tabelle XII.

Aus dieser Übersicht geht hervor, daß eine Beziehung zwischen ungenügendem Therapieerfolg und der Zahl der früher bereits durchgemachten Erkrankungen und umgekehrt offensichtlich nicht besteht.

In der Tabelle XIII sind für jedes Streptokokken-Tier aus allen Versuchsgruppen die Beziehungen zwischen dem Entzündungszustand, gemessen am Eitergehalt/1000 ml Milch, und dem therapeutischen Effekt 72 Stunden nach der Behandlung, gemessen am bakteriologischen Befund, verzeichnet. Zur schnelleren Orientierung ist noch einmal der bakteriologische Befund der einzelnen Gruppen insgesamt angegeben. Auch aus dieser Aufstellung ist schwerlich eine Beziehung zwischen Entzündungszustand (= Eitergehalt) und therapeutischem Erfolg abzuleiten.

Tabelle XII

Se. agalactiae.

Seizung zwischen der Zahl der früher bereits vorhanden gewesen Erkrankungen und dem bakteriologischen Ergebnis 72 Stunden nach der Therapie.

Präparat und Menge	Zahl der Tiere	Bakt., Bef. insgesamt + -	nicht	1 x	frühere Erkrankungen						
					2 x	3 x	5 x	7 x	9 x	11 x	21 x
1 Pen.-Strept. 6.400.000 IE	15	2 13 13,3% 86,7%	5	3	5	2	-	-	-	-	-
2 Penicillin 7.500.000 IE	6	2 4 33,3% 66,7%	4	2	-	-	-	-	-	-	-
3 Pen.-Strept. 7.500.000 IE	5	2 3 40% 60%	3	1	-	1	-	-	-	-	-
4 Pen.-Strept. 9.600.000 IE	4	- 4 100%	1	-	-	1	-	1	1	-	-
5 Pen.-Strept. 10.000.000 IE	10	4 6 40% 60%	2	-	3	3	-	-	-	-	-
6 Pen.-Strept. 12.800.000 IE	20	8 12 40% 60%	4	8	3	2	1	-	-	1	1
7 Pen.-Strept. 20.000.000 IE	6	2 4 33,3% 66,7%	-	4	1	-	1	-	-	-	-
8 Pen.-Strept. 25.000.000 IE	14	8 6 57,2% 42,8%	6	-	2	4	2	-	-	-	-
insgesamt	80	20 54	25	18	14	15	4	1	1	1	1

So. agnolactae.

- = kein Eiter

Beziehung zwischen Entzündungszustand und

E = Spur Eiter

therapeutischem Effekt 72 Stunden nach der

Zahl = ml Eiter / 1000 ml Milch

Therapie.

S = stark verändertes Sekret

Präparat und Menge	Zahl der Tiere	Bakt. Ref. Ingesamt	E	Eitergehalt vor / bakteriologischer befund 72 Stunden nach Therapie										S
Pen.-Strept.	15	2 13 13,3% 86,7%	- 1	1 8	1 1	- -	- 2	- -	- -	- 1	- -	- -	- -	-
Penicillin	6	2 4 33,3% 66,7%	- -	- -	- 2	- -	- -	- -	- -	- 1	- 1	- 1	- -	-
Pen.-Strept.	5	2 3 40% 60%	- -	- -	1 1	- 1	- -	- -	1 1	- -	- -	- -	- -	-
Pen.-Strept.	4	- 4 100%	- 2	- -	- -	- -	- -	- 1	- -	- 1	- -	- 1	- -	-
Pen.-Strept.	10	4 6 40% 60%	- -	1 1	1 1	- 3	1 -	1 -	- -	- 1	- -	- -	- -	-
Pen.-Strept.	20	8 12* 40% 60%	- 2	- 2	1 -	*2 1	- 2	- -	2 1	- 5	1 1	- -	- -	-
Pen.-Strept.	6	1 5 16,6% 83,4%	- -	- 2	- 2	1 -	- -	- -	- 1	- -	- -	- -	- -	-
Pen.-Strept.	14	8* 6 57,2% 42,8%	- -	2 -	1 -	- 1	- -	- -	*2 -	2 3	1 -	- -	- -	-
Ingesamt	80	54	- 5	4 13	5 7	3 6	1 4	1 -	5 4	2 10	2 2	- 2	1 -	- 2

* davon 1 Neutrophilie mit Staphylokokken

Es gibt nicht weniger Tiere mit einem niedrigeren Eitergehalt, die bakteriologisch positiv geblieben, als Tiere mit einem hohen Eitergehalt, die bakteriologisch negativ geworden sind, was insbesondere aus dem Vergleich der Gesamtzahlen aus allen Versuchen, getrennt nach dem Eitergehalt, hervorgeht.

Zusammenfassend darf festgestellt werden, daß die unterschiedlichen therapeutischen Ergebnisse in den einzelnen Versuchsgruppen weder mit der Höhe der Medikamentdosierung, noch mit der Zahl der früher schon durchgemachten Eitererkrankungen, noch mit dem bei Versuchsbeginn vorhanden gewesenen Entzündungsgrad, gemessen am Eitergehalt des Sekretes, in Zusammenhang gebracht werden können.

Ergebnisse 14 Tage nach der Behandlung der Streptokokken-Tiere.

Wie aus der Tabelle XI. hervorgeht, waren von den 80 an einer Sc. agalactiae-Mastitis erkrankten Versuchstieren 14 Tage nach der Behandlung nur noch 26 (32,5 %) bakteriologisch negativ, 54 (67,5 %) dagegen wieder positiv, fast das umgekehrte Verhältnis wie 72 Stunden nach der Therapie (53 negativ, 27 positiv). Nahezu die Hälfte der 72 Stunden nach der Therapie geheilten Tiere waren nach 14 Tagen wieder erkrankt. Der Prozentsatz der wieder erkrankten Tiere lag in den Versuchsgruppen 1,2,4,6 und 7 zwischen 66,7 und 75,0 % relativ eng beieinander. Nur die Gruppe 3 zeigte mit 40 % ein gutes Ergebnis.

Das schlechteste Ergebnis ist auch hier in der Versuchsgruppe 8 mit 85,7 % wieder kranken Tieren.

Ein Vergleich der Zahl der bei den Steptokokken-Tieren bereits vor der Versuchstherapie früher vorhanden gewesen~~en~~ und behandelten Erkrankungen mit dem bakteriologischen Befund 14 Tage nach der Behandlung zeigt die Tabelle XIV.

Ebenso wie bei den 72-Stundenwerten (Tab. XII) wird eine Beziehung zwischen früheren und neuerlichen Erkrankungen nicht deutlich.

In der Tabelle XV. sind für jedes Streptokokken-Tier aus allen Versuchsgruppen die Beziehungen zwischen dem Entzündungszustand, gemessen am Eitergehalt/1000 ml Milch und dem therapeutischen Effekt 14 Tage nach der Behandlung, gemessen am bakteriologischen Befund verzeichnet, wobei auch hier zur schnelleren Orientierung noch einmal der bakteriologische Befund der einzelnen Gruppen insgesamt aufgenommen wurde.

Auch hier ist, wie bei den Befunden 72 Stunden nach der Therapie, keine einwandfreie Beziehung zwischen Entzündungszustand (=Eitergehalt) und therapeutischem Erfolg abzuleiten. Es gibt nicht wenige Tiere, die trotz eines sehr geringen Entzündungszustandes wieder erkrankt waren und nicht wenige Tiere, die trotz eines sehr ausgeprägten Entzündungszustandes geheilt blieben.

Beziehung zwischen der Zahl der früher bereits vorhanden gewesen
Erkrankungen und dem bakteriologischen Ergebnis 14 Tage nach der Therapie.

Präparat und Menge	Zahl der Tiere	Bakt. Bef. insgesamt +	frühere Erkrankungen								
			nicht	1 x	2 x	3 x	5 x	7 x	9 x	11 x	21 x
Pen.-Strept. 1 6.400.000 IE	15	10 66,7% 33,3%	5	3	5	2	-	-	-	-	
Penicillin 2 7.500.000 IE	6	4 66,7% 33,3%	4	2	-	-	-	-	-	-	
Pen.-Strept. 3 7.500.000 IE	5	2 40% 60%	3	1	-	1	-	-	-	-	
Pen.-Strept. 4 9.600.000 IE	4	3 75% 25%	1	-	-	1	-	1	-	-	
Pen.-Strept. 5 10.000.000 IE	10	4 40% 60%	2	-	3	3	-	-	-	-	
Pen.-Strept. 6 12.800.000 IE	20	15* 75% 25%	4	8	3	2	1	-	1	1	
Pen.-Strept. 7 20.000.000 IE	6	4 66,7% 33,3%	-	4	1	-	1	-	-	-	
Pen.-Strept. 8 25.000.000 IE	14	12* 85,7% 14,3%	6	-	2	4	-	2	-	-	
insgesamt	80	54	25	18	14	15	2	3	1	1	

* Davon 1 Neuinfektion mit Staphylokokken

Tabelle XV

Zeichenerklärung:

St. agalactiae.

- = kein Eiter

Beziehung zwischen Eiterinduzierungszeit und

E = Spur Eiter

therapeutischen Effekt 14 Tage nach der Therapie.

Zahl = ml Eiter /1000 ml Milch
S = stark verändertes Sekret

Präparat und Menge	Zahl der Tiere	Bakt. Bef. insgesamt	E	0,5	1,0	2,0	3,0	4,0	5,0	6,0	8,0	10,0	15,0	30,0	50,0	S
Pen.-Strept.	15	10	5	1	5	4	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2
1 6.400.000 IE		66,7%	33,3%													
Penicillin	6	4	2													
2 7.500.300 IE		66,7%	33,3%													
Pen.-Strept.	5	2	3													
3 7.500.000 IE		40%	60%													
Pen.-Strept.	4	3	1													
4 9.600.000 IE		75%	25%													
Pen.-Strept.	10	4	6													
5 10.000.000 IE		40%	60%													
Pen.-Strept.	20	15*	5													
6 12.800.000 IE		75%	25%													
Pen.-Strept.	6	4	2													
7 20.000.000 IE		66,7%	33,3%													
Pen.-Strept.	14	12*	2													
8 25.000.000 IE		85,7%	14,3%													
Insgesamt	80	54	26	5	11	6	8	4	3	6	5	2	1	7	2	2

* Davon 1 Neuinfektion mit Staphylokokken

Zusammenfassend kann auch hier gesagt werden, daß die unterschiedlichen therapeutischen Ergebnisse in den einzelnen Versuchsgruppen weder mit der Höhe der Medikamentendosierung, noch mit der Zahl der früher schon durchgemachten Eutererkrankungen, noch mit dem bei Versuchsbeginn vorhanden gewesenen Entzündungszustand in Zusammenhang gebracht werden können.

Ein Vergleich ist allerdings hier auch nur schwer möglich. Denkbar wäre natürlich, daß der durch die intramuskuläre Medikation im Eiter erreichte Wirkstoffspiegel bis zu 72 Stunden zu einem bakteriologisch negativen Sekret führte, daß aber irgendwo im Euter verborgene, hinter Eiterpfropfen oder Gewebsveränderungen befindlich gewesene Keime nicht oder in zu geringer Wirkstoffkonzentration erreicht wurden, am Leben blieben und innerhalb der bis zur nächsten bakteriologischen Untersuchung/abgelaufenen 14 Tage zu einem Rezidiv führten. Mit der gleichen, vielleicht mit noch mehr Berechtigung ist allerdings auch an Reinfektionen, deren Möglichkeit in einem verseuchten Milieu immer gegeben ist, zu denken. In den Fällen, bei denen jetzt eine Staphylokokkenmastitis festgestellt wurde, trifft dies natürlich mit Sicherheit zu.

Staphylokokken

Die bakteriologischen Befunde 72 Stunden und 14 Tage nach der intramuskulären Injektion der angewendeten Präparate in unterschiedlicher Dosierung sind für die Staphylokokkentiere in der Tabelle XVI. zusammengefaßt.

Tabelle XVI

Staphylokokken.

Bakteriologischer Befund 72 Stunden und 14 Tage
nach der Behandlung.

Präparat und Menge	Zahl der Tiere	Bakteriologischer Befund							
		nach 72 Stunden		nach 14 Tagen					
		+	-	+	-	+	-	+	-
1 Pen.-Strept. 6.400.000 IE	5	-	-	5	100 %	3	60 %	2	40 %
4 Pen.-Strept. 9.600.000 IE	5	-	-	5	100 %	3	60 %	2	40 %
6 Pen.-Strept. 12.800.000 IE	2	-	-	2	100 %	1	50 %	1	50 %
insgesamt	12	-	-	12	100 %	7	58,3 %	5	41,7 %

* Eine Neuinfektion mit *Sc. agalactiae*.

In der Tabelle XVII ist die Beziehung zwischen der Zahl der früher bereits vorhanden gewesenen Erkrankungen und dem bakteriologischen Ergebnis 72 Stunden und 14 Tage nach der Therapie und in der Tabelle XVIII die Beziehung zwischen Entzündungszustand und therapeutischem Effekt 72 Stunden und 14 Tage nach der Therapie aufgezeichnet.

Von den 12 an einer Staphylokokken-Mastitis erkrankten Rindern waren 72 Stunden nach der Behandlung 12 Tiere (100 %) bakteriologisch negativ geworden, 14 Tage danach von den 12 Tieren jedoch wieder 7 (58,3 %) wieder erkrankt.

Wegen der geringen Zahl der Fälle ist eine eingehende Diskussion der Ergebnisse nicht angebracht.

Es kann nur summarisch festgestellt werden, daß auch hier offensichtlich keine Beziehung zwischen therapeutischem Effekt einerseits und Medikamentendosis, Zahl der früheren Erkrankungen und Grad des Entzündungszustandes andererseits besteht. Das ist für die Ergebnisse 72 Stunden nach der Therapie mit 100 % bakteriologisch negativen Befunden selbstverständlich, das gilt aber auch für die Befunde 14 Tage nach der Therapie. Auch hier ist, wie bei den *Sc. agalactiae*-Erkrankungen, eine Aussage nicht möglich, ob es sich um Rezidive oder Reinfektionen handelt, mit Ausnahme der eindeutigen Neuinfektion mit dem *Sc. agalactiae*.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die Ergebnisse der intramuskulären Medikation bei Streptokokken- und Staphylokokkeninfektionen in den vorliegenden Versuchen

nicht als vollkommen entmutigend zu bezeichnen sind.
Sie berechtigen im Gegenteil zu weiteren experimentellen
Untersuchungen besonders mit anderen Stoffen oder Stoff-
kombinationen.

Tabelle XVII

Staphylokokken.

Beziehung zwischen der Zahl der früher bereits vorfindenden Gewesenen Erkrankungen und dem bakteriologischen Ergebnis 72 Stunden und 14 Tage nach der Therapie.

72 Stunden nach Therapie

Präparat und Menge	Zahl der Tiere	Pakt. Bef. insgesamt +	nicht	frühere Erkrankungen				
				1 x	2 x	3 x	4 x	5 x

1	Pen.-Strept. 6.400.000 IE	5	- 5 100%	2	1	1	1	-	-	-	-
4	Pen.-Strept. 9.600.000 IE	5	- 5 100%	-	-	-	-	1	1	2	1
6	Pen.-Strept. 12.800.000 IE	2	- 2 100%	1	1	-	-	-	-	-	-

14 Tage nach Therapie

1	Pen.-Strept. 6.400.000 IE	5	*3 2 60% 40%	2	1	1	1	-	-	-	-
4	Pen.-Strept. 9.600.000 IE	5	3 2 60% 40%	-	-	-	-	1	1	2	1
6	Pen.-Strept. 12.800.000 IE	2	1 1 50%	1	1	-	-	-	-	-	-

* eine Reinfektion mit *St. agalactiae*

Tabelle XIII

Zeichenerklärung:

- = kein Eiter

E = Spur Eiter

Zahl = ml Eiter / 1000 ml Milch

S = stark verändertes Sekret

Staphylokokken.

Beziehung zwischen Entzündungszustand und
therapeutischem Effekt 72 Stunden und 14 Tage
nach der Therapie.

Präparat und Menge	Zahl der Tiere	72 Stunden nach Therapie					14 Tage nach Therapie				
		E	0,5	1,0	5,0		E	0,5	1,0	5,0	
Pen.-Strept. 6.400.000 IE	5	-	4	-	-	1	-	-	2	2	*1
Pen.-Strept. 9.600.000 IE	5	-	5	-	-	-	-	3	2	-	-
Pen.-Strept. 12.800.000 IE	2	-	-	1	-	-	1	-	1	-	1
Insgesamt	12	-	9	-	1	-	1	-	1	5	4

* Keiminfektion mit *St. agalactiae*

E. ZUSAMMENFASSUNG

In den vorliegenden Versuchen wurden 92 mit einer chronischen Mastitis behaftete Tiere mit intramuskulären Gaben von Penicillin und Penicillin-Streptomycin-Kombinationen in Mengen zwischen 6.400.000 IE und 25.000.000 IE behandelt. 80 Tiere hatten eine *Sc. agalactiae*-, 12 Tiere eine Staphylokokkeninfektion. Gleichzeitig wurde nach der Therapie alle 12 Stunden bis zur 72. Stunde der Hemmstofftest durchgeführt.

Die Versuche führten zu folgenden Ergebnissen:

1. Bei 52 von den 92 Tieren konnte durch den Säuerungstest Wirkstoff in der Milch nachgewiesen werden. Regelmäßigkeit, Dauer und Höhe der Ausscheidung waren abhängig von der therapeutischen Dosis, so daß erst nach intramuskulärer Verabfolgung von 20.000.000 IE Penicillin-Streptomycin immer bis zu 12 Stunden, nach 25.000.000 IE bis zu 24 Stunden in jedem Fall mit einem Auftreten in der Milch zu rechnen ist.

Eine Beziehung zwischen der Ausscheidung des Medikamentes mit der Milch und dem Entzündungszustand des Euters wurde in den vorliegenden Untersuchungen nicht deutlich.

2. Von den 80 mit einer *Sc. agalactiae*-Mastitis behafteten Tieren waren 72 Stunden nach der Behandlung 53 Tiere (66,2%) bakteriologisch negativ. Eine Beziehung zwischen Therapieerfolg und der Zahl der früher schon vorhanden gewesenen und behandelten Mastitiden, dem Grad des Entzündungszustandes und der Höhe der Medikamentendosis wurde nicht deutlich.

3. 14 Tage nach der Therapie waren von den 80 *Sc. agalactiae*-Tieren nur noch 26 (32,5%) bakteriologisch negativ, 54 (67,5%) wieder positiv. Auch hier bestand kein deutlicher Zusammenhang zwischen dem therapeutischen Effekt und der Medikamentendosis, der Zahl der früheren Erkrankungen und dem Grad des Entzündungszustandes. Nicht zu beantworten war die Frage, ob es sich bei den gegenüber der 72-Stundenprobe wieder bakteriologisch positiv gewordenen Eutern um Rezidive oder Reinfektionen gehandelt hat.
4. Von den 12 mit einer *Staphylokokken-Mastitis* behafteten Tieren waren 72 Stunden nach der Behandlung alle (100%) bakteriologisch negativ, 14 Tage danach 7 Tiere (58,3%) wieder erkrankt. Auch hier bestand offensichtlich keine Beziehung zwischen therapeutischem Effekt und der Medikamentendosis, der Zahl der früheren Erkrankungen und dem Grad des Entzündungszustandes. Diese Schlußfolgerungen sind wegen der geringen Zahl der Fälle nur unter starken Vorbehalten möglich.
5. Die mit der intramuskulären Applikation von Penicillin-Streptomycin-Präparaten in diesen Versuchen bei chronischen *Sc. agalactiae*- und *Staphylokokken-Mastitiden* erzielten Ergebnisse berechtigen zu weiteren experimentellen Untersuchungen mit anderen Wirkstoffen oder Wirkstoffkombinationen.

F. LITERATURVERZEICHNIS

1. ALBRIGHT, J.L.,
ORNISTON, E.E.,
BROODIE, B.O. u.
L.D. WITTER
(1961) Penicillin in milk following
i.m. and intramammary ad-
ministration of penicillin
in normal and mastitis cows.
J. Amer. Vet. Med. Ass. 138,
70-71
2. ALBRIGHT, J.L.,
TUCKEY, S.L. u.
G.T. WOODS
(1961,a) Antibiotics in milk.
A review.
J. Dairy Sci. 44, 779-807
3. BARKER, C.V. u.
W.P. DUSSAULT
(1945) Observations on the permeabi-
lity of the lactating gland
to penicillin of bovine
mastitis.
Canad. J. Comp. Med. 9,
332-335
4. BROWN, R.W.
(1960) Residues in milk from anti-
biotics used in mastitis
treatment. In "The nature
and fate of chemicals applied
to soils, plants and
animals".
Symposion plant industrie
station and agricultural
research center, Beltsville,
ARS 20-2. 189-204

5. BRYAN, G.S.,
HUFFMAN, C.F. u.
R.E. HARWOOD
(1945)
A preliminary report on
penicillin in the treatment
of chronic streptococcic
mastitis.
Vet. Med. 40, 87-89
6. DELLI QUADRI, C.A.,
Mc INTYRE, R.C.,
PORTER, C.E. u.
R.H. HAIGHT
(1959)
Field trial involving
parenteral use of benzathine-
penicillin V on streptococcus
agalactiae infection in two
Holstein-Frisian dairy herds.
J. Amer. Vet. Med. Ass. 135,
224-225
7. DIERNHOFER, K.
(1955)
Epithel- und andere Gewebs-
schranken in der Chemotherapie.
Wien. tierärztl. Mschr. 42,
775-782
8. DRURY, A.R. u.
C.L. SAN CLEMENTE
(1962)
Response of the bovine udder
to artificial introduction
of staphylococcus aureus,
phage type 80/81, and subsequent
treatment with various drugs.
Amer. J. Vet. Res. 23, 262-266
9. EDWARDS, S.J.
(1954)
Antibiotic therapy in the
staphylococcae infection of the
bovine udder.
J. Comp. Path. 64, 275-281

10. HEIDRICH, H.J. u.
W. RENK
(1963) Krankheiten der Milchdrüse
bei Haustieren
Verlag Paul Parey
11. HOLLISTER, C.J.
HUEBNER, R.A.,
BOUCHER, W.B. u.
THOMAS DE MOTT
(1959) Parenteral benzathine-
penicillin V in bovine mastitis.
Amer. J. Vet. Res. 20, 287-296
12. JONES, E.B.
(1947) Penicillin in bovine practice.
Vet. Rec. 59, 528-529
13. KAKAVAS, J.C.
(1944) Penicillin in the treatment
of bovine mastitis.
North. Amer. Vet. 25, 408-412
14. KÄSTLI, P.
(1963) Milchkunde und Milchhygiene.
II. Teil Milchfehler.
Buchverlag Verbandsdruckerei AG
Bern
15. KIDSON, A.L.
(1949) Die Behandlung von Mastitis
mit Penicillin.
Die Molkerei Ztg. 3, 281.
16. KLUSSENDORF, R.C.
(1955) Parenteral penicillin in
mastitis treatment
North. Amer. Vet. 36, 359-360

17. MARTH, E.H. u.
B.E. ELLIKSON
(1959)
Antibiotic residues in milk
and milk products. A review.
J. Milk Food Technol. 22,
241-249
18. MURPHY, J.M. u.
O.M. STUART
(1954,a)
The swab exposure of cows
to streptococcus agalactiae
while protected from infection
of penicillin.
Cornell Vet. 44, 349-355
19. MURPHY, J.M. u.
Mitarbeiter
(1954,b)
The treatment of streptococcus
agalactiae infection of the
bovine udder by the intra-
muscular administration of
penicillin.
Cornell Vet. 44, 139-147
20. NEAL, C.E. u.
H.C. CALBERT
(1955)
The use of 2, 3, 5-Triphenyl-
tetrazolium Chloride as a test
for antibiotic substance in milk.
J. Dairy Sci. 38, 629-633
21. NIELSEN, B.
(1954)
Behandlungsergebnisse mit einem
neuen Penicillinpräparat bei
chronischer Streptokokken-
mastitis.
Medlemsbl. Danske Dyrlegeforen,
37, 280-281

22. SADEK, E.S.
(1954) Penicillin concentration in bovine milk after intramuscular injection and its application in the treatment of mastitis.
J. Amer. Vet. Med. Ass. 125,
387-397
23. SEELEY, H.W.,
ANDERSON, E.O.,
PLASTRIDGE, W.N. u.
P. PEARSON
(1945) Non-permeability of the lactating bovine mammary gland to penicillin.
Science 102, 44-45
24. SLAWIN, G.
(1946) Penicillin concentration in the blood and milk of bovines
Proc. R. Soc. Med. 39, (12)
793-795

Ich darf an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. H. J. Heidrich für die Übertragung des Themas und die mir gewährte Hilfe bei der Auswertung der Ergebnisse und der Abfassung der Arbeit herzlich danken.

Ferner gilt mein Dank dem Leiter der Außenstelle Lübeck des Institutes für Tiergesundheit Kiel, Herrn Dr. H. Gramatzki, der in großzügiger Weise Zeit und Mittel zur Vollendung der Arbeit zur Verfügung stellte.

Schließlich gilt mein Dank Herrn W. Giesecke, Assistent an der Klinik für Tiergeburtshilfe und Klauentierkrankheiten Berlin, für die freundliche Beratung.

LEBENS LAUF

Am 15. Dezember 1932 wurde ich, Heinz Adam, als Sohn des Schmiedemeisters Fritz Adam und seiner Ehefrau Marie, geb. Zitelmann, in Oderberg/Mark geboren.

Nach dem Besuch der Grundschule in Oderberg/Mark, der Albert-Einstein-Schule in Angermünde und der Geschwister-Scholl-Schule in Bad Freienwalde bestand ich am 2. Juli 1952 das Abitur.

Nach einigen Semestern Zahnmedizin wurde ich zum Wintersemester 1955 an der Veterinärmedizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin immatrikuliert. Im Jahre 1957 bestand ich das Physikum. Am 6. Dezember 1961 beendete ich mein Studium mit dem Staatsexamen.

Nach Ableistung meiner Praktikantenzeit an der Tierklinik für Geburtshilfe und Fortpflanzungskrankheiten der Freien Universität Berlin und beim Rindergesundheitsdienst Lübeck erhielt ich am 3. Juli 1962 meine Bestallung als Tierarzt. Anschließend war ich als Assistent in der freien Praxis tätig und übe jetzt meine Tätigkeit als Industrietierarzt aus.

